

## BENZOXAZINE AND BENZOTHIAZINE DERIVATIVE

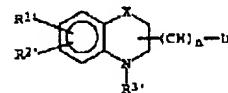
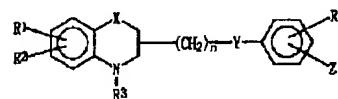
[71] Applicant: SANKYO CO LTD

[72] Inventors: YANAGISAWA HIROAKI;  
FUJIMOTO KOICHI;  
FUJITA TAKESHI;  
WADA KUNIO . . .

[21] Application No.: JP07162442

[22] Filed: 19950628

[43] Published: 19970114



[Go to Fulltext](#)

[Get PDF](#)

[57] Abstract:

PURPOSE: To obtain a compound which ameliorates hyperlipemia, hyperglycemia, obesity, glucose tolerance insufficiency, insulin resistance and diabetic complication and inhibits aldose reductase. CONSTITUTION: This compound is represented by formula I (R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each H, OH, a 1-6C alkyl, a 1-4C alkoxy; R<sup>3</sup> is H, a 1-6C alkyl, a 1-6C acyl, a 2-6C alkyloxycarbonyl; R<sup>4</sup> is H, OH, a 1-6C alkyl, a 1-4 alkoxy; X is O, S; Y is O, S; Z is 2,4-dioxothiazolidin-5- ylmethyl-oxycarbonyl, 2,4- dioxooxazolidin-5-ylmethyl; n is 1-4) or its salt, for example, 5-{4-[(3,4-dihydro-2 H-1,4-benzothiazin-2- yl)methoxy]benzyl}-2,4-thiazolidine dione. The compound of formula I is obtained by reaction of a compound of formula II (R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> are each R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>; U is OH, a halogen) with a compound of formula III (R<sup>4</sup> is R<sup>4</sup>; Z' is a group protecting -NH- of Z) followed by deprotection.

[51] Int'l Class: C07D41712 C07D41712 A61K031535 A61K031535  
A61K03154 C07D41312 C07D41314 C07D41314 C07D41314 C07D41714  
C07D41714 C07D41714 C07D41714 C07D49804 C07D49804 C07D51304  
C07D51304 C07D41712 C07D26536 C07D27734 C07D41712 C07D27734  
C07D27916 C07D41312 C07D26344 C07D26536 C07D41714 C07D21316  
C07D26536 C07D27734 C07D41714 C07D21504 C07D26536 C07D27734  
C07D41714 C07D26536 C07D27734 C07D30736 C07D41714 C07D26536  
C07D27734 C07D33310 C07D41714 C07D21316 C07D27734 C07D27916  
C07D49804 C07D26530 C07D31748 C07D49804 C07D26536 C07D30714  
C07D51304 C07D27912 C07D31748

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 417/12	2 6 5		C 07 D 417/12	2 6 5
	2 7 7			2 7 7
A 61 K 31/535	ADN		A 61 K 31/535	ADN
	ADP			ADP
31/54	ACP		31/54	ACP
		審査請求 未請求 請求項の数 7 OL (全 60 頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願平7-162442

(71)出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(22)出願日 平成7年(1995)6月28日

(72)発明者 柳沢 宏明

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 藤本 光一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 藤田 岳

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74)代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

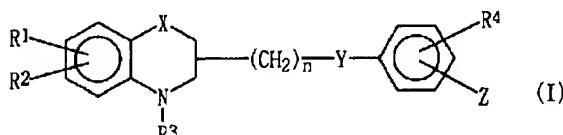
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンゾオキサジンおよびベンゾチアジン誘導体

(57)【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



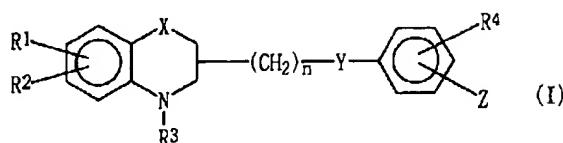
を有する化合物またはその塩。[ 式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって水素原子などを示すか、一緒になって5乃至8員環（該環は置換分Aを有していてよい。）を形成する。R<sup>3</sup> は水素原子などを示す。R<sup>4</sup> は水素原子などを示す。X は酸素原子などを示す。Y は酸素原子などを示す。Z はチアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イルメチルなどを示す。n は1乃至4の整数を示す。置換分Aは炭素数1乃至4個を有するアルキル基などを示す。]

【効果】高脂血症、高血糖症などに有用である。

### 【特許請求の範囲】

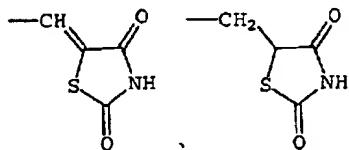
【請求項 1】 一般式 (I)

### 【化1】



「式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって水素原子、水酸基、炭素数 1 乃至 6 個を有するアルキル基、炭素数 1 乃至 4 個を有するアルコキシ基、炭素数 1 乃至 4 個を有するアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1 乃至 4 個を有するモノアルキルアミノ基、同一または異なって各アルキルが炭素数 1 乃至 4 個を有するジアルキルアミノ基、同一または異なって 1 乃至 3 個の置換分 A を有していてもよい炭素数 6 乃至 10 個を有するアリール基、同一または異なって 1 乃至 3 個の置換分 A を有していてもよい炭素数 6 乃至 10 個を有するアリールオキシ基、同一または異なって 1 乃至 3 個の置換分 A を有していてもよい炭素数 6 乃至 10 個を有するアリールチオ基、同一または異なって 1 乃至 3 個の置換分 A を有していてもよい複素環基または同一または異な



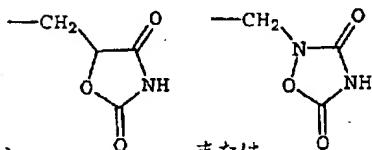
を示す。nは1乃至4の整数を示す。置換分Aは炭素数1乃至4個を有するアルキル基、炭素数1乃至4個を有するアルコキシ基、炭素数1乃至4個を有するアルキルチオ基、ニトロ基、ハロゲン原子を示す。]を有する化合物またはその塩。

【請求項2】 請求項1において、

$R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって水素原子、水酸基、炭素数 1 乃至 4 個を有するアルキル基、炭素数 1 乃至 4 個を有するアルコキシ基、炭素数 1 乃至 3 個を有するアルキルチオ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基または窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を 1 乃至 3 個含有する複素環基を示すか、あるいは  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって、 $R^1$  と  $R^2$  が結合している炭素原子を含めてシクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、ピリジン環、フラン環、チオフェン環、4H-ピラン環、4H-チオピラン環、1, 3-ジオキソール環または2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン環（これらの環は同一または異なって 1 乃至 2 個の下記の置換分 A を有していてもよい。）を形成し、

つて 1 乃至 3 個の置換分 A を有していてもよい炭素数 7 乃至 1 1 個を有するアラルキル基を示すか、あるいは R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が一緒になって、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が結合している炭素原子を含めて 5 乃至 8 員環を形成する（該 5 乃至 8 員環は同一または異なって 1 乃至 2 個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含んでいてもよい。該環は同一または異なって 1 乃至 3 個の置換分 A を有していてもよい。）。R<sup>3</sup> は水素原子、炭素数 1 乃至 6 個を有するアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個を有するアシル基、炭素数 2 乃至 6 個を有するアルキルオキシカルボニル基、同一または異なって 1 乃至 3 個の置換分 A を有していてもよい炭素数 7 乃至 1 1 個を有するアラルキル基、炭素数 1 乃至 4 個を有するアルキルスルホニル基または同一または異なって 1 乃至 3 個の置換分 A を有していてもよい炭素数 6 乃至 1 0 個を有するアリールスルホニル基を示す。R<sup>4</sup> は水素原子、水酸基、炭素数 1 乃至 6 個を有するアルキル基、炭素数 1 乃至 4 個を有するアルコキシ基、ニトロ基またはハロゲン原子を示す。X は酸素原子または硫黄原子を示す。Y は酸素原子、硫黄原子または基-N(-R<sup>5</sup>)-（式中、R<sup>5</sup> は水素原子、炭素数 1 乃至 6 個を有するアルキル基または炭素数 1 乃至 8 個を有するアシル基を示す。）を示す。Z は

【化2】



R<sup>3</sup> が水素原子、炭素数 1 乃至 3 個を有するアルキル基、炭素数 2 乃至 5 個を有するアシル基、ベンゼンスルホニル基またはベンジル基を示し、  
 R<sup>4</sup> が水素原子、水酸基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子またはニトロ基を示し、  
 X が酸素原子または硫黄原子を示し、  
 Y が酸素原子、硫黄原子または基-N(-R<sup>5</sup>)- (式中、R<sup>5</sup> は水素原子、炭素数 1 乃至 3 個を有するアルキル基または炭素数 2 乃至 5 個を有するアシル基を示す。) を示し、

乙が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基または3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基を示し、

$n$ が1、2または3を示し、

上記R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> が同一または異なってフェニル基、ナフチル基、複素環基またはベンジル基を示す場合、およびR<sup>3</sup> がベンゼンスルホニル基またはベンジル基を示す場合、該基は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、

置換分Aがメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ

基、フェノキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基である、化合物またはその塩。

【請求項3】請求項1において、

$R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子、ニトロ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基または窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を1乃至2個含有する複素環基を示すか、あるいは  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって、 $R^1$  と  $R^2$  が結合してしている炭素原子を含めて環を形成し、該環がシクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、2, 3位で縮環したピリジン環、3, 4位で縮環したフラン環、2, 3位で縮環したチオフェン環、3, 4位で縮環した4H-ピラン環、2, 3位で縮環した4H-チオピラン環、1, 3-ジオキソール環、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン環（これらの環は同一または異なって1乃至2個の置換分Aを有していてもよい。）であり、

$R^3$  が水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ベンジル基、アセチル基またはプロピオニル基を示し、 $R^4$  が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子またはニトロ基を示し、

$X$  が酸素原子または硫黄原子を示し、

$Y$  が酸素原子、硫黄原子または基- $N(-R^5)$  - (式中、 $R^5$  は水素原子、メチル基、エチル基またはアセチル基を示す。) を示し、 $Z$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基または3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基を示し、 $n$  が1、2または3を示し、

上記  $R^1$  および/または  $R^2$  が同一または異なってフェニル基、ベンジル基または複素環基を示す場合、および  $R^3$  がフェニル基またはベンジル基を示す場合、該基は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、

置換分Aがメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、フェノキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基である、化合物またはその塩。

【請求項4】請求項1において、

$R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子、ニトロ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基または窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を1乃至2個含有する基を示すか、あるいは  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になつて、 $R^1$  と  $R^2$  が結合してしている炭素原子を含めて環

を形成し、該環がシクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、2, 3位で縮環したピリジン環、3, 4位で縮環したピリジン環、2, 3位で縮環したフラン環、2, 3位で縮環したチオフェン環、2, 3位で縮環した4H-チオピラン環、1, 3-ジオキソール環（これらの環は同一または異なって1乃至2個の置換分Aを有していてもよい。）であり、

$R^3$  が水素原子、メチル基、フェニル基、ベンジル基またはアセチル基を示し、

$R^4$  が水素原子、メチル基、イソプロピル基、メトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子または塩素原子を示し、 $X$  が酸素原子または硫黄原子を示し、

$Y$  が酸素原子、硫黄原子または基- $N(-R^5)$  - (式中、 $R^5$  は水素原子、メチル基またはアセチル基を示す。) を示し、

$Z$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基または3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基を示し、

$n$  が1、2または3を示し、

上記  $R^1$  および/または  $R^2$  が同一または異なってフェニル基、ベンジル基または複素環基を示す場合、および  $R^3$  がフェニル基またはベンジル基を示す場合、該基は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、

置換分Aがメチル基、メトキシ基、フェノキシ基、フッ素原子、塩素原子である、化合物またはその塩。

【請求項5】請求項1において、

$R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって水素原子、メチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子、ジメチルアミノ基、フェニル基、ピリジル基、フリル基、キノリル基またはベンジル基を示すか、あるいは  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になつて、 $R^1$  と  $R^2$  が結合してしている炭素原子を含めて環を形成し、該環がシクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、2, 3位で縮環したピリジン環、3, 4位で縮環したピリジン環または1, 3-ジオキソール環（これらの環は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよい。）であり、

$R^3$  が水素原子またはメチル基を示し、

$R^4$  が水素原子、メチル基、メトキシ基、フッ素原子または塩素原子を示し、

$X$  が酸素原子または硫黄原子を示し、

$Y$  が酸素原子、硫黄原子または基- $N(-R^5)$  - (式中、 $R^5$  は水素原子またはメチル基を示す。) を示し、 $Z$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基または2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示し、

$n$  が1、2または3を示し、

上記  $R^1$  および/または  $R^2$  が同一または異なってフェニル基、ベンジル基または複素環基を示す場合、該基は

同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、  
置換分Aがメチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子である、化合物またはその塩。

【請求項6】請求項1において、

$R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子、フェニル基またはピリジル基を示すか、あるいは  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって、 $R^1$  と  $R^2$  が結合している炭素原子を含めて環を形成し、該環がシクロヘキセン環、ベンゼン環または1, 3-ジオキソール環（これらの環は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよい。）であり、 $R^3$  が水素原子またはメチル基であり、 $R^4$  が水素原子、フッ素原子または塩素原子であり、 $X$  が酸素原子または硫黄原子であり、 $Y$  が酸素原子または硫黄原子であり、 $Z$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基または2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基であり、

$n$  が1または2であり、

上記  $R^1$  および/または  $R^2$  が同一または異なってフェニル基、ベンジル基または複素環基を示す場合、該基は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、

置換分Aがフッ素原子または塩素原子である、化合物またはその塩。

【請求項7】請求項1乃至請求項6の1項に記載された化合物またはその塩を有効成分とする抗高血糖症剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は高脂血症、高血糖症、肥満症、耐糖能不全状態、インスリン抵抗性および糖尿病合併症等を改善し、更にアルドース還元酵素阻害作用を有するベンゾオキサジンおよびベンゾチアジン誘導体またはその塩に関し、高脂血症、高血糖症、肥満症および耐糖能不全等に起因する疾病、高血圧症、骨粗鬆症、悪液質、糖尿病合併症などと呼ばれる網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患、動脈硬化症、等の予防薬および/または治療薬として有用な化合物を提供する。

【0002】

【従来の技術】従来、糖尿病、高血糖症治療薬として、インスリンおよびトリプタミド、グリピジド等のスルホニル尿素化合物が使用されているが、最近、インスリン非依存性糖尿病治療薬として、チアゾリジンジオン誘導体[ 例えば、Y. KAWAMATU等、Chem. Pharm. Bull., 30巻, 3580-3600頁(1982年) ; 特開昭55-22636号(特公昭62-42903号) ; 特開昭60-51189号(特公平2-31079号) ; 特開昭61-85372号 ; 特開昭61-286376号 ; 特開平1-131169

号 ; 特開平2-83384号 ; 特開平5-213913号 ; ヨーロッパ特許公開第0441605号 ; WO 92/07839A号 (=特表平6-502146号) ] 、オキサゾリジン-2、4-ジオン誘導体( 例えば、特開平3-170478号、WO-92/02520A号 ) 、N-ヒドロキシウレイド基または3, 5-ジオキソオキサゾリジン-2-イル基を有する化合物[ 例えば、WO 92/03425A号 (=特表平5-508054号) ] が知られている。

【0003】しかし、臨床上、さらに強力で安全なこれら疾病の予防薬および/または治療薬が望まれている。

【0004】

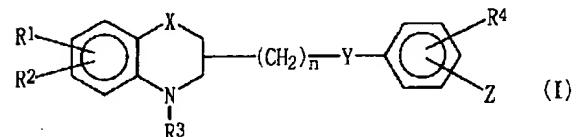
【発明が解決しようとする課題】本発明者等は強い活性と安全性の極めて高い抗高脂血症薬、抗糖尿病薬、抗肥満薬、耐糖能改善薬、インスリン抵抗性改善薬、糖尿病合併症治療薬等の開発を目的として、ベンゾオキサジンおよびベンゾチアジン誘導体について鋭意研究を行い、本発明を完成した。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1) 一般式(I)

【0006】

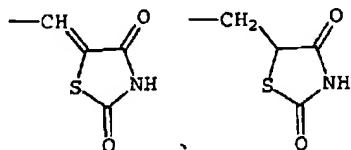
【化3】



【0007】( 但し、式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって水素原子、水酸基、炭素数1乃至6個を有するアルキル基、炭素数1乃至4個を有するアルコキシ基、炭素数1乃至4個を有するアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1乃至4個を有するモノアルキルアミノ基、同一または異なって各アルキルが炭素数1乃至4個を有するジアルキルアミノ基、同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数6乃至10個を有するアリール基、同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数6乃至10個を有するアリールオキシ基、同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数6乃至10個を有するアリールチオ基、同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい複素環基または同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数7乃至11個を有するアラルキル基を示すか、あるいは  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって、 $R^1$  と  $R^2$  が結合している炭素原子を含めて5乃至8員環を形成する( 該5乃至8員環は同一または異なって1乃至2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含んでいてもよい。該環は同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい。) ) 。

【0008】 $R^3$  は水素原子、炭素数1乃至6個を有するアルキル基、炭素数1乃至6個を有するアシル基、炭素数2乃至6個を有するアルキルオキシカルボニル基、同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数7乃至11個を有するアラルキル基、炭素数1乃至4個を有するアルキルスルホニル基または同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数6乃至10個を有するアリールスルホニル基を示す。

【0009】 $R^4$  は水素原子、水酸基、炭素数1乃至6



【0014】を示す。

【0015】 $n$  は1乃至4の整数を示す。

【0016】置換分Aは炭素数1乃至4個を有するアルキル基、炭素数1乃至4個を有するアルコキシ基、炭素数1乃至4個を有するアルキルチオ基、ニトロ基、ハロゲン原子を示す。) を有する化合物またはその薬理上許容される塩に関する。

【0017】好適には、(2) 前記一般式(I)において、 $R^1$  および $R^2$  が同一または異なって水素原子、水酸基、炭素数1乃至4個を有するアルキル基、炭素数1乃至4個を有するアルコキシ基、炭素数1乃至3個を有するアルキルチオ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基または窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を1乃至3個含有する複素環基を示すか、あるいは $R^1$  と $R^2$  が一緒になって、 $R^1$  と $R^2$  が結合している炭素原子を含めてシクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、ピリジン環、フラン環、チオフェン環、4H-ピラン環、4H-チオピラン環、1, 3-ジオキソール環または2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン環(これらの環は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよい。)を形成し、 $R^3$  が水素原子、炭素数1乃至3個を有するアルキル基、炭素数2乃至5個を有するアシル基、ベンゼンスルホニル基またはベンジル基を示し、 $R^4$  が水素原子、水酸基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子またはニトロ基を示し、Xが酸素原子または硫黄原子を示し、Yが酸素原子、硫黄原子または基-N(-R<sup>5</sup>) - (式中、R<sup>5</sup> は水素原子、炭素数1乃至3個を有するアルキル基または炭素数2乃至5個を有するアシル基を示す。)を示し、Zが2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基または3,

個を有するアルキル基、炭素数1乃至4個を有するアルコキシ基、ニトロ基またはハロゲン原子を示す。

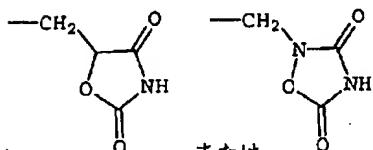
【0010】Xは酸素原子または硫黄原子を示す。

【0011】Yは酸素原子、硫黄原子または基-N(-R<sup>5</sup>) - (式中、R<sup>5</sup> は水素原子、炭素数1乃至6個を有するアルキル基または炭素数1乃至8個を有するアシル基を示す。)を示す。

【0012】Zは

【0013】

【化4】



または5-ジオキソオキサゾリジン-2-イルメチル基を示し、nが1、2または3を示し、上記R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> が同一または異なってフェニル基、ナフチル基、複素環基またはベンジル基を示す場合、およびR<sup>3</sup> がベンゼンスルホニル基またはベンジル基を示す場合、該基は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、置換分Aがメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、フェノキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基である、化合物またはその塩である。

【0018】更に好適には、(3) 前記一般式(I)において、 $R^1$  および $R^2$  が同一または異なって水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子、ニトロ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基または窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を1乃至2個含有する複素環基を示すか、あるいは $R^1$  と $R^2$  が一緒になって、 $R^1$  と $R^2$  が結合してしている炭素原子を含めて環を形成し、該環がシクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、2, 3位で縮環したピリジン環、3, 4位で縮環したピリジン環、2, 3位で縮環したフラン環、2, 3位で縮環したチオフェン環、3, 4位で縮環した4H-ピラン環、2, 3位で縮環した4H-チオピラン環、1, 3-ジオキソール環、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン環(これらの環は同一または異なって1乃至2個の置換分Aを有していてもよい。)であり、 $R^3$  が水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ベンジル基、アセチル基またはプロピオニル基を示し、 $R^4$  が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子またはニトロ基を示し、Xが酸素原子または硫黄原子を示し、Yが酸素原子、硫黄原子または基-N(-R<sup>5</sup>) - (式中、R<sup>5</sup> は水素原子、メチル基、エチル基ま

たはアセチル基を示す。) を示し、Zが2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基または3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基を示し、nが1、2または3を示し、上記R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> が同一または異なってフェニル基、ベンジル基または複素環基を示す場合、およびR<sup>3</sup> がフェニル基またはベンジル基を示す場合、該基は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、置換分Aがメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、フェノキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基である、化合物またはその塩である。

【0019】更に好適には、(4) 前記一般式(1)において、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が同一または異なって水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子、塩素原子、ニトロ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基または窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を1乃至2個含有する基を示すか、あるいはR<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> が一緒になって、R<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> が結合してしている炭素原子を含めて環を形成し、該環がシクロヘキセン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、2, 3位で縮環したピリジン環、3, 4位で縮環したピリジン環、2, 3位で縮環したフラン環、2, 3位で縮環したチオフェン環、2, 3位で縮環した4H-チオピラン環、1, 3-ジオキソール環(これらの環は同一または異なって1乃至2個の置換分Aを有していてもよい。)であり、R<sup>3</sup> が水素原子、メチル基、フェニル基、ベンジル基またはアセチル基を示し、R<sup>4</sup> が水素原子、メチル基、イソプロピル基、メトキシ基、メチルチオ基、フッ素原子または塩素原子を示し、Xが酸素原子または硫黄原子を示し、Yが酸素原子、硫黄原子または基-N(-R<sup>5</sup>)- (式中、R<sup>5</sup> は水素原子、メチル基またはアセチル基を示す。)を示し、Zが2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基または3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基を示し、nが1、2または3を示し、上記R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> が同一または異なってフェニル基、ベンジル基または複素環基を示す場合、該基は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、置換分Aがメチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子である、化合物またはその塩である。

【0020】更に好適には、(5) 前記一般式(1)において、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が同一または異なって水素原子、メチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子、ジメチルアミノ基、フェニル基、ピリジル基、フリル基またはキノリル基、ベンジル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup> と

R<sup>2</sup> が一緒になって、R<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> が結合している炭素原子を含めて環を形成し、該環がシクロヘキセン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、2, 3位で縮環したピリジン環、3, 4位で縮環したピリジン環または1, 3-ジオキソール環(これらの環は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよい。)であり、R<sup>3</sup> が水素原子またはメチル基を示し、R<sup>4</sup> が水素原子、メチル基、メトキシ基、フッ素原子または塩素原子を示し、Xが酸素原子または硫黄原子を示し、Yが酸素原子、硫黄原子または基-N(-R<sup>5</sup>)- (式中、R<sup>5</sup> は水素原子またはメチル基を示す。)を示し、Zが2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基または2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示し、nが1、2または3を示し、上記R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> が同一または異なってフェニル基、ベンジル基または複素環基を示す場合、該基は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、置換分Aがメチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子である、化合物またはその塩である。

【0021】更に好適には、(6) 前記一般式(1)において、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が同一または異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子、フェニル基またはピリジル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> が一緒になって、R<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> が結合している炭素原子を含めて環を形成し、該環がシクロヘキセン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環または1, 3-ジオキソール環(これらの環は同一または異なって1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよい。)であり、R<sup>3</sup> が水素原子またはメチル基であり、R<sup>4</sup> が水素原子、フッ素原子または塩素原子であり、Xが酸素原子または硫黄原子であり、Yが酸素原子または硫黄原子であり、Zが2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基または2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基であり、nが1または2であり、上記R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> が同一または異なるフェニル基、ベンジル基または複素環基を示す場合、該基は同一または異なる1乃至2個の下記の置換分Aを有していてもよく、置換分Aがフッ素原子または塩素原子である、化合物またはその塩である。

【0022】更に、本発明の化合物またはその塩は高脂血症、高血糖症、肥満症、耐糖能不全状態、インスリン抵抗性および糖尿病合併症状等を改善し、更にアルドース還元酵素阻害作用を有するので、高脂血症、高血糖症、肥満症および耐糖能不全等に起因する疾病、高血圧症、骨粗鬆症、悪液質、糖尿病合併症たとえば網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患、動脈硬化症、等の予防薬および/または治療薬として有用である。

【0023】本発明は、特に、(1) 乃至 (6) に記載された化合物またはその塩を有効成分とする抗高血糖症剤を提供する。

【0024】ここに、R<sup>1</sup> 、R<sup>2</sup> および/またはR<sup>4</sup> が

同一もしくは異なって炭素数1乃至6個を有するアルキル基を示す場合、該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルブロピル、1, 2-ジメチルブロピル、2, 2-ジメチルブロピル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1, 2-トリメチルブロピル、1, 2, 2-トリメチルブロピルなどを挙げることができる。好適には炭素数1乃至4個を有するアルキル基であり、最適にはメチル、エチルである。

【0025】 $R^1$ 、 $R^2$  および／または $R^4$  が同一もしくは異なって炭素数1乃至4個を有するアルコキシ基を示す場合、該アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシなどをあげることができる。好適にはメトキシである。

【0026】 $R^1$ 、 $R^2$  および／または $R^4$  が同一もしくは異なってハロゲン原子を示す場合、該ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子をあげることができる。好適にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

【0027】 $R^1$  および／または $R^2$  が同一もしくは異なって炭素数1乃至4個を有するアルキルチオ基を示す場合、該アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソブチルチオなどをあげることができる。好適にはメチルチオである。 $R^1$  および／または $R^2$  が同一もしくは異なって炭素数1乃至4個を有するモノアルキルアミノ基を示す場合、該モノアルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、イソブチルアミノなどをあげることができる。好適にはメチルアミノ、エチルアミノである。

【0028】 $R^1$  および／または $R^2$  が同一もしくは異なっていてもよく、そして同一または異なって各アルキルが炭素数1乃至4個を有するジアルキルアミノ基を示す場合、該アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジ(イソプロピル)アミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ、エチルイソプロピルアミノなどをあげることができる。好適にはジメチルアミノ、ジエチルアミノである。

【0029】 $R^1$  および／または $R^2$  が同一もしくは異なっていてもよく、そして同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数6乃至10個を

有するアリール基を示す場合、無置換アリール基としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどをあげることができる。好適にはフェニルである。

【0030】 $R^1$  および／または $R^2$  が同一もしくは異なっていてもよく、そして同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数6乃至10個を有するアリールオキシ基を示す場合、無置換アリールオキシ基としては、例えばフェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどをあげることができ。好適にはフェニルオキシである。

【0031】 $R^1$  および／または $R^2$  が同一もしくは異なっていてもよく、そして同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数6乃至10個を有するアリールチオ基を示す場合、無置換アリールチオ基としては、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどをあげることができる。好適にはフェニルチオである。

【0032】 $R^1$  および／または $R^2$  が同一もしくは異なっていてもよく、そして同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数7乃至11個を有するアラルキル基を示す場合、無置換アラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルブロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどをあげることができる。好適にはベンジル基、フェネチル基であり、最適にはベンジル基である。

【0033】 $R^1$  および／または $R^2$  が同一もしくは異なっていてもよく、そして同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい複素環基を示す場合、無置換複素環基は1乃至3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する5乃至6員環複素環基あるいは1乃至4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する縮合複素環基である。

【0034】1乃至3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する5乃至6員環複素環基としては、例えば2-ピロリル、3-ピロリルなどのピロリル；2-フリル、3-フリルなどのフリル；2-チエニル、3-チエニルなどのチエニル；2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルなどのピリジル；2-イミダゾリル、4-イミダゾリルなどのイミダゾリル；3-ピラゾリル、4-ピラゾリルなどのピラゾリル；2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルなどのオキサゾリル；3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリルなどのイソオキサゾリル；2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリルなどのチアゾリル；3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリルなどのイソチアゾリル；1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イルなどのトリアゾリル；1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルなどのチアジアゾリル；1,

3, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのオキサジアゾリル；5-テトラゾリルなどのテトラゾリル；3-ピリダジニル、4-ピリダジニルなどのピリダジニル；ピラジル；1, 4-オキサジン-2-イル、1, 4-オキサジン-3-イルなどのオキサジニル；1, 4-チアジン-2-イル、1, 4-チアジン-3-イルなどのチアジニル；などをあげることができる。

【0035】好適には1乃至2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する5乃至6員環複素環基であり、更に好適には2-ピロリル、3-ピロリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリルである。

【0036】1乃至4個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する縮合複素環基としては、例えばインドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-7-イルなどのインドリル；インダゾール-2-イル、インダゾール-3-イル、インダゾール-4-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インダゾール-7-イルなどのインダゾリル；ベンゾフラン-2-イル、ベンゾフラン-3-イル、ベンゾフラン-4-イル、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾフラン-6-イル、ベンゾフラン-7-イルなどのベンゾフランイル；ベンゾチオフェン-2-イル、ベンゾチオフェン-3-イル、ベンゾチオフェン-4-イル、ベンゾチオフェン-5-イル、ベンゾチオフェン-6-イル、ベンゾチオフェン-7-イルなどのベンゾチオフェニル；ベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾイミダゾール-4-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、ベンゾイミダゾール-6-イル、ベンゾイミダゾール-7-イルなどのベンゾイミダゾリル；ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-4-イル、ベンゾオキサゾール-5-イル、ベンゾオキサゾール-6-イル、ベンゾオキサゾール-7-イルなどのベンゾオキサゾリル；ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-7-イルなどのベンゾチアゾリル；2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリルなどのキノリル；1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、8-イソキノリルなどのイソキノリル；1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル、1, 4-ベンゾオキサジン-3-イルなどのベンゾオキサジニル；1, 4-ベンゾチアジン-2-イル、1, 4-ベンゾチアジン-3-イルなどのベンゾチアジニル；ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルなどのピロロ[2, 3-b]ピリジニル；フロ[2, 3-b]ピ

リジン-2-イル、フロ [2, 3-b] ピリジン-3-イルなどのフロ [2, 3-b] ピリジニル；チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル、チエノ [2, 3-b] ピリジン-3-イルなどのチエノ [2, 3-b] ピリジニル；1, 8-ナフチリジン-2-イル、1, 8-ナフチリジン-3-イル、1, 5-ナフチリジン-2-イル、1, 5-ナフチリジン-3-イルなどのナフチリジニル；イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イルなどのイミダゾピリジニル；オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-イルなどのオキサゾロピリジニル；チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-イル、チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イルなどのチアゾロピリジニル；などをあげることができる。

【0037】好適には1乃至3個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する縮合複素環基であり、更に好適にはインドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-7-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾフラン-3-イル、ベンゾフラン-4-イル、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾフラン-6-イル、ベンゾフラン-7-イル、ベンゾチオフェン-2-イル、ベンゾチオフェン-3-イル、ベンゾチオフェン-4-イル、ベンゾチオフェン-5-イル、ベンゾチオフェン-6-イル、ベンゾチオフェン-7-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾイミダゾール-4-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、ベンゾイミダゾール-6-イル、ベンゾイミダゾール-7-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-4-イル、ベンゾオキサゾール-5-イル、ベンゾオキサゾール-6-イル、ベンゾオキサゾール-7-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-7-イル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、8-イソキノリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル、1, 8-ナフチリジン-2-イル、1, 8-ナフチリジン-3-イル、1, 5-ナフチリジン-2-イル、1, 5-ナフチリジン-3-イル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イルであり、更に好適にはインドール-2-イル、インドール-3-イル、ベンゾチオフェン-2-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、2-キノリル、3-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル

ル、1, 8-ナフチリジン-2-イル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イルである。

【0038】 $R^1$  と  $R^2$  が一緒にになって、 $R^1$  と  $R^2$  が結合している炭素原子を含めて5乃至8員環（該5乃至8員環は1乃至2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含んでいてもよい。該環は同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい。）を形成する場合、該環は $R^1$  と  $R^2$  が結合している2個の炭素原子を共通原子として、一般式（I）に含まれるベンゾオキサジン環（もしくはベンゾチアジン環）のベンゼン環部分に縮環している。一般式（I）に含まれるベンゾオキサジン環（もしくはベンゾチアジン環）において共通原子となり得るのは、5位および6位、6位および7位あるいは7位および8位の炭素原子である。

【0039】 $R^1$  と  $R^2$  が一緒にになって、 $R^1$  と  $R^2$  が結合している炭素原子を含めて5乃至8員環（該5乃至8員環は1乃至2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含んでいてもよい。該環は同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい。）を形成する場合、無置換の5乃至8員環としては、例えば炭素数5乃至8個を有するシクロアルケン、ベンゼン環、1乃至2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する5乃至8員環複素環などをあげることができる。

【0040】炭素数5乃至8個を有するシクロアルケンとしては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなどをあげることができ。好適にはシクロペンテン、シクロヘキセンである。

【0041】1乃至2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する5乃至8員環複素環としては、例えばピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、フラン環、チオフェン環、チアゾール環、ピラン環、ジヒドロピラン環、チオピラン環、ジヒドロチオピラン環、ジオキソール環、ジヒドロジオキシン環などをあげることができる。

【0042】好適にはピリジン環の2, 3位または3, 4位でベンゼン環と縮環するピリジン環、ピリミジン環の4, 5位でベンゼン環と縮環するピリミジン環、フラン環の2, 3位または3, 4位でベンゼン環と縮環するフラン環、チオフェン環の2, 3位または3, 4位でベンゼン環と縮環するチオフェン環、4H-ピラン環の2, 3位でベンゼン環と縮環する4H-ピラン環、4H-チオピラン環の2, 3位でベンゼン環と縮環する4H-チオピラン環、1, 3-ジオキソール環の4, 5位でベンゼン環と縮環する1, 3-ジオキソール環、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン環の5, 6位でベンゼン環と縮環する2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン環であり、更に好適にはピリジン環の2, 3位または3, 4位でベンゼン環と縮環するピリジン環、ピリミジン環の4, 5位でベンゼン環と縮環するピリミジン環、

フラン環の2, 3位でベンゼン環と縮環するフラン環、チオフェン環の2, 3位でベンゼン環と縮環するチオフェン環、4H-ピラン環の2, 3位でベンゼン環と縮環する4H-チオピラン環、4H-チオピラン環の2, 3位でベンゼン環と縮環する4H-チオピラン環、1, 3-ジオキソール環の4, 5位でベンゼン環と縮環する1, 3-ジオキソール環、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン環の5, 6位でベンゼン環と縮環する2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン環である。

【0043】 $R^3$  が炭素数1乃至6個を有するアルキル基を示す場合、該アルキル基としては、例えば $R^1$ 、 $R^2$  および/または $R^4$  で述べたアルキル基と同様の基をあげることができる。好適には炭素数1乃至4個を有するアルキル基であり、最適にはメチル基、エチル基である。

【0044】 $R^3$  が炭素数1ないし8個を有するアシル基である場合、該アシル基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどの脂肪族アシル基またはベンゾイル、o-トルオイル、m-トルオイル、p-トルオイルなどの芳香族アシル基をあげることができる。これらのアシル基のうちアセチル、プロピオニル、ベンゾイルが好適である。

【0045】 $R^3$  が炭素数1乃至6個を有するアルキルオキシカルボニル基を示す場合、該アルキルオキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルなどをあげることができる。好適にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

【0046】 $R^3$  が炭素数1乃至4個を有するアルキルスルホニル基を示す場合、該アルキルスルホニル基としては、例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニルなどをあげることができる。好適にはメタンスルホニル、エタンスルホニルである。

【0047】 $R^3$  が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数7乃至11個を有するアラルキル基を示す場合、無置換アラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどをあげることができる。好適にはベンジル基、フェネチル基であり、最適にはベンジル基である。

【0048】 $R^3$  が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい炭素数6乃至10個を有するアリールスルホニル基を示す場合、無置換アリールスルホニル基としては、例えばベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルを挙げ

ことができる。好適にはベンゼンスルホニルである。

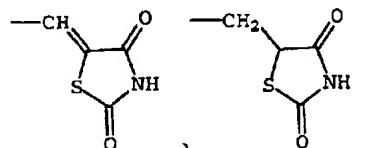
【0049】Xは酸素原子または硫黄原子であり、好適には酸素原子である。

【0050】Yは酸素原子、硫黄原子または基-N(-R<sup>5</sup>)- (式中、R<sup>5</sup>は水素原子、炭素数1乃至6個を有するアルキル基または炭素数1乃至8個を有するアシル基を示す。)である。

【0051】Yが基-N(-R<sup>5</sup>)-を示し、R<sup>5</sup>が炭素数1乃至6個を有するアルキル基である場合、該アルキル基としては、例えばR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>4</sup>で述べたアルキル基と同様の基をあげることができる。好適には炭素数1乃至4個を有するアルキル基であり、最適にはメチル基、エチル基である。

【0052】Yが基-N(-R<sup>5</sup>)-を示し、R<sup>5</sup>が炭素数1乃至8個を有するアシル基である場合、該アシル基としては、例えばR<sup>3</sup>で述べたアシル基と同様の基をあげることができる。好適にはアセチル、プロピオニルである。

【0053】したがって、Yが基-N(-R<sup>5</sup>)-を示す場合、該基としては、例えばメチルイミノ、エチルイミノ、プロピルイミノ、イソプロピルイミノ、ブチルイミノ、イソブチルイミノ、s-ブチルイミノ、t-ブチルイミノ、ペンチルイミノ、2-ペンチルイミノ、3-



(Xa) (Xb)

【0057】[(Z a) : 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル

(Z b) : 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル

(Z c) : 2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル

(Z d) : 3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル]

を示し、好適には、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル、3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチルである。更に好適には2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチルである。最適には2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチルである。

【0058】置換分Aが炭素数1乃至4個を有するアルキル基を示す場合、該アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルなどのを挙げることができる。好適にはメチル、エチルである。

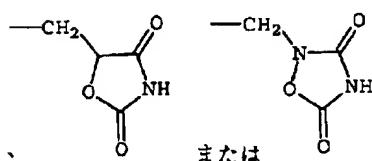
ベンチルイミノ、2-メチルブチルイミノ、3-メチルブチルイミノ、1, 1-ジメチルプロピルイミノ、1, 2-ジメチルプロピルイミノ、2, 2-ジメチルプロピルイミノ、ヘキシリイミノ、2-ヘキシリイミノ、3-ヘキシリイミノ、2-メチルペンチルイミノ、3-メチルペンチルイミノ、4-メチルペンチルイミノ、1, 1-ジメチルブチルイミノ、1, 2-ジメチルブチルイミノ、1, 3-ジメチルブチルイミノ、2, 2-ジメチルブチルイミノ、2, 3-ジメチルブチルイミノ、3, 3-ジメチルブチルイミノ、1, 1, 2-トリメチルプロピルイミノ、1, 2, 2-トリメチルプロピルイミノ、ホルミルイミノ、アセチルイミノ、プロピオニルイミノ、ブチリルイミノ、イソブチリルイミノ、バレリルイミノ、イソバレリルイミノ、ピバロイルイミノ、ヘキサノイルイミノ、ヘプタノイルイミノ、オクタノイルイミノ、ベンゾイルイミノ、o-トルオイルイミノ、m-トルオイルイミノ、p-トルオイルイミノなどをあげることができる。

【0054】Yは最適には酸素原子である。

【0055】Zは

【0056】

【化5】



(Xc) (Xd)

【0059】置換分Aが炭素数1乃至4個を有するアルコキシ基を示す場合、該アルコキシ基としては、例えばR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>4</sup>で述べたアルキル基と同様の基をあげることができる。好適にはメトキシである。

【0060】置換分Aが炭素数1乃至4個を有するアルキルチオ基を示す場合、該アルキルチオ基としては、例えばR<sup>1</sup>および/またはR<sup>2</sup>で述べたアルキルチオ基と同様の基をあげることができる。

【0061】置換基Aがハロゲン原子を示す場合、該ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ホウ素原子をあげることができる。好適にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

【0062】ここで、同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>について述べる。

【0063】(I) 第一に、同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有するR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>について述べる。

【0064】1) R<sup>1</sup>および/またはR<sup>2</sup>が同一もし

くは異なって、炭素数6乃至10個を有するアリール基を示し、該基が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する場合、例えば2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フロロフェニル、3-フロロフェニル、4-フロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2-ブロピルフェニル、3-ブロピルフェニル、4-ブロピルフェニル、2-イソブロピルフェニル、3-イソブロピルフェニル、4-イソブロピルフェニル、2-t-ブチルフェニル、3-t-ブチルフェニル、4-t-ブチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2-イソブロポキシフェニル、3-イソブロポキシフェニル、4-イソブロポキシフェニル、2-t-ブトキシフェニル、3-t-ブトキシフェニル、4-t-ブトキシフェニル、2-メチルチオフェニル、3-メチルチオフェニル、4-メチルチオフェニル、2-エチルチオフェニル、3-エチルチオフェニル、4-エチルチオフェニル、2-イソブロピルチオフェニル、3-イソブロピルチオフェニル、4-イソブロピルチオフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、4-ブロモ-2-クロロフェニル、3-ブロモ-4-クロロフェニル、4-クロロ-3-メチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2-メトキシ-4-メチルフェニル、2, 4, 5-トリクロロフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル、3, 4-メチルフェニル、5-クロロ-4-メトキシ-2-メチルフェニル、5-クロロ-1-ナフチル、6-クロロ-1-ナフチル、7-クロロ-1-ナフチル、3-クロロ-2-ナフチル、6-クロロ-2-ナフチル、7-クロロ-2-ナフチル、6-フロロ-2-ナフチル、6-ブロモ-1-ナフチル、6-ブロモ-2-ナフチル、8-ブロモ-2-ナフチル、5, 6-ジクロロ-2-ナフチル、6-メチル-1-ナフチル、6-メチル-2-ナフチル、5, 6-ジメチル-2-ナフチル、6, 7-ジメチル-2-ナフチル、6-メトキシ-1-ナフチル、6-メトキシ-2-ナフチル、6-メチルチオ-1-ナフチル、6-メチルチオ-2-ナフチルなどをあげることができる。

【0065】2) R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> が同一もしくは異なって、炭素数7ないし11個を有するアラルキ

ル基を示し、該基が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する場合、例えばo-クロロベンジル、m-クロロベンジル、p-クロロベンジル、o-フロロベンジル、m-フロロベンジル、p-フロロベンジル、o-ブロモベンジル、m-ブロモベンジル、p-ブロモベンジル、o-メチルベンジル、m-メチルベンジル、p-メチルベンジル、o-メトキシベンジル、m-メトキシベンジル、p-メトキシベンジル、o-メチルチオベンジル、m-メチルチオベンジル、p-メチルチオベンジル、o-ニトロベンジル、m-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、2, 3-ジクロロベンジル、2, 4-ジクロロベンジル、3, 4-ジクロロベンジル、3, 5-ジクロロベンジル、2, 4-ジブロモベンジル、3, 4-ジブロモベンジル、2, 4-ジメチルベンジル、3, 4-ジメチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、2-クロロ-4-メチルベンジル、4-ブロモ-3-クロロベンジル、3, 5-ジメトキシベンジル、2, 3, 4-トリクロロベンジル、2, 4, 5-トリクロロベンジル、3, 4, 5-トリクロロベンジル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルベンジル、4-メトキシ-3, 5-ジメチルベンジル、o-クロロフェネチル、m-クロロフェネチル、p-クロロフェネチル、o-フロロフェネチル、m-フロロフェネチル、p-フロロフェネチル、o-ブロモフェネチル、m-ブロモフェネチル、p-ブロモフェネチル、6-メチル-1-ナフチルメチル、7-メトキシ-2-ナフチルメチルなどをあげることができる。

【0066】3) R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> が同一もしくは異なって、炭素数6ないし10個を有するアリールオキシ基を示し、該基が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する場合、例えばo-クロロフェノキシ、m-クロロフェノキシ、p-クロロフェノキシ、m-フロロフェノキシ、p-フロロフェノキシ、m-ブロモフェノキシ、p-ブロモフェノキシ、o-メチルフェノキシ、m-メチルフェノキシ、p-メチルフェノキシ、m-メトキシフェノキシ、p-メトキシフェノキシ、m-メチルチオフェノキシ、p-メチルチオフェノキシ、m-ニトロフェノキシ、p-ニトロフェノキシ、2, 4-ジメチルフェノキシ、3, 4-ジクロロフェノキシ、3, 4-ジメトキシフェノキシ、3, 5-ジメトキシフェノキシ、3, 4, 5-トリクロロフェノキシ、3, 4, 5-トリメチルフェノキシなどをあげることができる。

【0067】4) R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> が同一もしくは異なって、炭素数6ないし10個を有するアリールチオ基を示し、該基が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する場合、例えばm-クロロフェニルチオ、p-クロロフェニルチオ、m-フロロフェニルチオ、p-ブロモフェニルチオ、m-メチルフェニルチオ、p-メチルフェニルチオ、m-メトキシフェニルチ

オ、p-メトキシフェニルチオ、m-メチルチオフェニルチオ、p-メチルチオフェニルチオ、3, 4-ジクロロフェニルチオ、2, 4-ジクロロフェニルチオ、3, 5-ジメトキシフェニルチオ、3, 4, 5-トリクロロフェニルチオなどをあげることができる。

【0068】5)  $R^1$  および/または  $R^2$  が同一もしくは異なって、複素環基を示し、該基が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する場合、例えば5-ブロモフラン-2-イル、4-クロロチオフェン-2-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、3-メチル-2-ピリジル、4-メチル-2-ピリジル、5-メチル-2-ピリジル、6-メチル-2-ピリジル、2-メチル-3-ピリジル、4-メチル-3-ピリジル、5-メチル-3-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、2-メチル-4-ピリジル、3-メチル-4-ピリジル、3-クロロ-2-ピリジル、4-クロロ-2-ピリジル、5-クロロ-2-ピリジル、6-クロロ-2-ピリジル、2-クロロ-3-ピリジル、4-クロロ-3-ピリジル、5-クロロ-3-ピリジル、6-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-4-ピリジル、3-クロロ-4-ピリジル、3-フェニル-2-ピリジル、2-フェニル-3-ピリジル、4-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-3-ピリジル、6-フェニル-3-ピリジル、2-メチルピリミジン、5, 6-ジクロロ-3-ピリジル、4, 5, 6-トリブロモ-3-ピリジル、5-クロロキノリン-2-イル、6-クロロキノリン-3-イル、6-ブロモキノリン-3-イル、5-メチルキノリン-3-イル、6-メチルキノリン-2-イル、5-メトキシキノリン-3-イル、6-メチルチオキノリン-3-イル、5-フェニルキノリン-2-イル、5-フェニルキノリン-3-イル、5-ニトロキノリン-2-イル、3-クロロイソキノリン-7-イル、4-ブロモイソキノリン-6-イル、1-メチルイソキノリン-5-イル、6-メチルイソキノリン-3-イル、1-メトキシイソキノリン-6-イル、3-フェニルイソキノリン-7-イル、3-ニトロイソキノリン-6-イル、2, 3-ジクロロキノリン-6-イル、2, 3, 4-トリブロモキノリン-6-イルなどをあげることができる。

【0069】(1) 第2に、 $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって、 $R^1$  と  $R^2$  が結合している炭素原子を含めて5乃至8員環(該5乃至8員環は1乃至2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含んでいてもよい。該環は同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有していてもよい。)を形成する場合、これらの環が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する5乃至8員環について述べる。

【0070】1)  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって、 $R^1$  と  $R^2$  が結合している炭素原子を含めて、同一または異な

つて1乃至3個の置換分Aを有するベンゼン環を形成する場合、該環としては、例えばメチルベンゼン、エチルベンゼン、プロピルベンゼン、イソプロピルベンゼン、t-ブチルベンゼン、1, 2-ジメチルベンゼン、1, 3-ジメチルベンゼン、2-イソプロピル-1-メチルベンゼン、1, 2-ジイソプロピルベンゼン、1, 2, 3-トリメチルベンゼン、メトキシベンゼン、エトキシベンゼン、イソプロポキシベンゼン、t-ブトキシベンゼン、1, 2-ジメトキシベンゼン、1, 2-ジイソブロポキシベンゼン、1, 2, 3-トリメトキシ-1, 2-ベンゼン、クロロベンゼン、フロロベンゼン、ブロモベンゼン、1, 2-ジクロロベンゼン、1, 3-ジクロロベンゼン、1, 2, 3-トリクロロベンゼン、1, 2-ジブロモベンゼン、1, 2, 3-トリブロモベンゼン、1-クロロ-2-フロロベンゼン、1-ブロモ-2-クロロベンゼン、ニトロベンゼン、1-クロロ-2-メチルベンゼンなどをあげることができる。

【0071】2)  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって、 $R^1$  と  $R^2$  が結合している炭素原子を含めて、同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する、1乃至2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する5乃至8員環複素環を示す場合、該環としては、例えば2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、4-メチルピリジン、2-エチルピリジン、2, 3-ジメチルピリジン、2-メトキシピリジン、3-メトキシピリジン、2-エトキシピリジン、3-エトキシピリジン、2-イソプロポキシピリジン、3-イソプロポキシピリジン、2-クロロピリジン、3-クロロピリジン、2-ブロモピリジン、3-ブロモピリジン、2, 3-ジクロロピリジン、2-クロロ-3-メチルピリジン、2, 4-ジクロロ-3-メチルピリジンなどをあげることができる。好適には3-ブロモピリジン、2-メチルピリジン、2-クロロピリジン、2-メトキシピリジン、2-イソプロポキシピリジン、2-エトキシピリジンである。

【0072】(1) 第3に、同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する  $R^3$  について述べる。

【0073】1)  $R^3$  が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する炭素数7乃至11個を有するアラルキルを示す場合、該基としては  $R^1$  および/または  $R^2$  が同一もしくは異なって炭素数7乃至11個を有するアラルキル基を示す場合において述べた置換アラルキルと同様の基をあげることができる。

【0074】2)  $R^3$  が同一または異なって1乃至3個の置換分Aを有する炭素数6乃至10個を有するアリールスルホニルを示す場合、該基としては、例えばo-クロロベンゼンスルホニル、m-クロロベンゼンスルホニル、p-クロロベンゼンスルホニル、p-フロロベンゼンスルホニル、o-ブロモベンゼンスルホニル、m-ブロモベンゼンスルホニル、p-ブロモベンゼンスルホニル、o-トルエンスルホニル、m-トルエンスルホニル

ル、p-トルエンスルホニル、o-メトキシベンゼンスルホニル、m-メトキシベンゼンスルホニル、p-メトキシベンゼンスルホニル、m-メチルチオベンゼンスルホニル、p-メチルチオベンゼンスルホニル、p-ニトロベンゼンスルホニル、2, 4-ジクロロベンゼンスルホニル、3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル、3, 4-トリクロロベンゼンスルホニルなどをあげることができる。

【0075】前述のように、一般式(I)に含まれるベンゾオキサジン環(もしくはベンゾチアジン環)において共通原子となり得る炭素原子は、5位および6位、6位および7位あるいは7位および8位の炭素原子である。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって形成する、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合している炭素原子を含む5乃至8員環として例示した環において、これらの環を形成している原子中、互いに隣り合った2個の炭素原子が共通原子となり得る。したがって、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって形成する、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合している炭素原子を含む5乃至8員環として例示した環の1つに関して、どの炭素原子が共通原子となるかに依存して異性体が形成される。本発明のベンゾオキサジン誘導体およびベンゾチアジン誘導体はこのようなすべての異性体を含む。

【0076】本発明の前記一般式(I)を有する化合物は、常法にしたがって塩にすることができる。その様な塩としては例えば、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸のようなハロゲン化水素酸の塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩又はメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルカンスルホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のようなアリールスルホン酸の塩；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸の塩；フマール酸、琥珀酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、のようなカルボン酸の塩等の有機酸塩をあげることができる。好適には薬理上許容し得る塩である。

【0077】更に、前記一般式(I)を有する化合物は、常法に従って金属塩にすることができる。その様な塩としては例えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属の塩；カルシウム、バリウムのようなアルカリ土類金属の塩；マグネシウム塩；アルミニウム塩；等の無機塩を挙げることができる。好適には薬理上許容し得る塩である。

【0078】なお、前記一般式を有する化合物は、種々の異性体を有する。

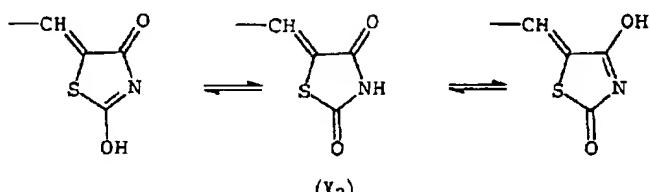
【0079】例えばベンゾオキサジン環、またはベンゾチアジン環の2位または3位からの-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-の分岐は不斉を誘起する。前記一般式(I)を有する化合物はこの不斉に基づくそれぞれの異性体またはそれらの混合物として合成される。従って本発明はこれらの異性体およびこれら異性体の混合物をすべて含むものである。

【0080】更に、例えばXが2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基または2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示す場合、該チアゾリジン環の5位およびオキサゾリジン環の5位は不斉炭素原子である。前記一般式(I)においては、これら不斉炭素原子に基づく立体異性体およびこれら異性体の等量および非等量混合物がすべて単一の式で示されている。従って本発明はこれらの異性体およびこれら異性体の混合物をもすべて含むものである。

【0081】更に、前記一般式(I)を有する化合物において、Zが2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルデニルメチル(Za)、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル(Zb)、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル(Zc)、3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル(Zd)を示す場合、種々の異性体の存在が考えられる。例えば次に示す通りである。

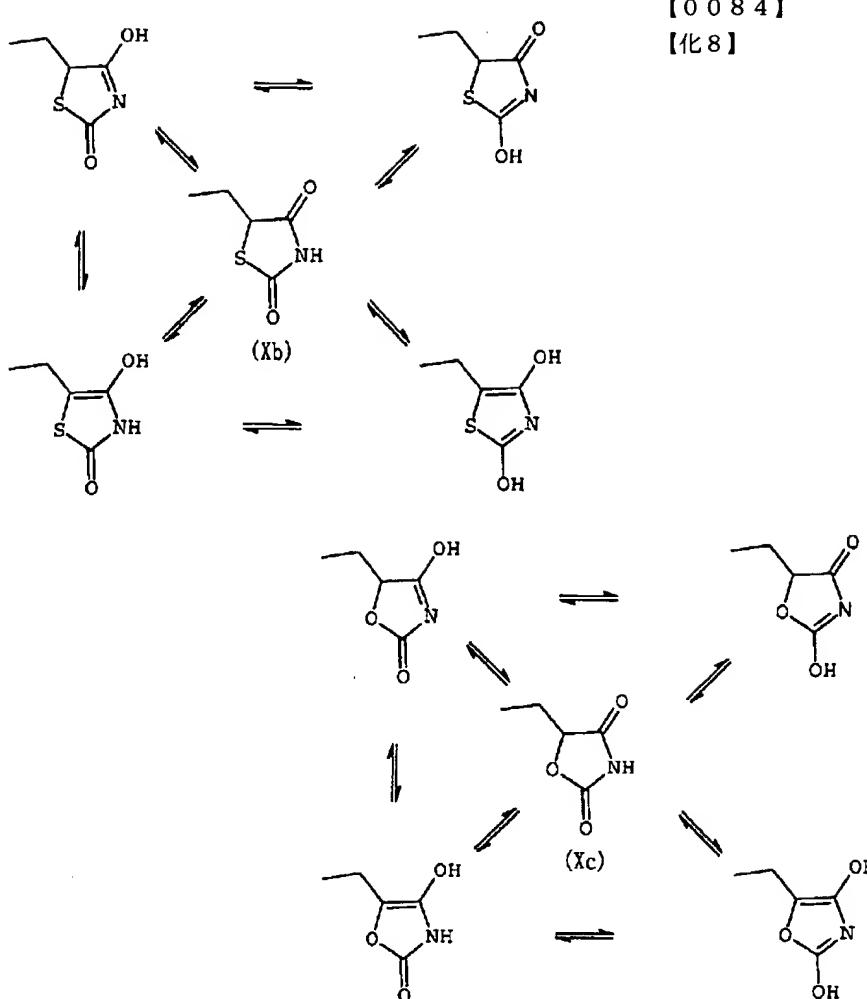
【0082】

【化6】



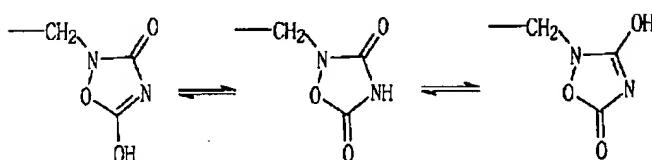
【0083】

【化7】



【0085】

【化9】



【0086】前記一般式(I)においては、これらに基づく互変異性体およびこれらの異性体の等量および非等量混合物がすべて単一の式で示されている。従って、本発明はこれら異性体およびこれらの異性体の混合物をもすべて含む物である。

【0087】更に、前記一般式(I)を有する化合物またはその塩が溶媒和物(例えば水和物を形成する場合、本発明はこれらもすべて含む)。

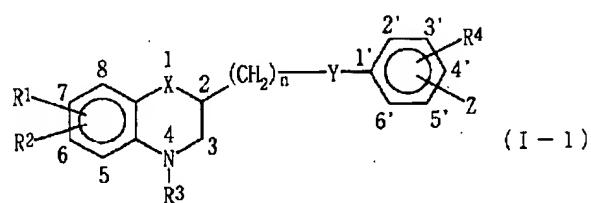
【0088】更に、本発明は、生体内において代謝されて前記一般式(I)を有する化合物またはその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含む。

【0089】本発明の前記一般式(I)を有する化合物

の具体例としては、例えば下記の表に記載する化合物をあげることができる。

【0090】

【化10】



【0091】

【表1】

表1

例示

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	X	Y	Z
1	H	H	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2	H	5-F	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3	H	6-F	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4	H	7-F	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5	H	8-F	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6	H	5-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7	H	6-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8	H	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9	H	8-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
10	H	5-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zb
11	H	6-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zb
12	H	7-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zb
13	H	8-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zb
14	H	5-OH	Me	H	1	O	O	4'-Zb
15	H	6-OH	Me	H	1	O	O	4'-Zb
16	H	7-OH	Me	H	1	O	O	4'-Zb
17	H	8-OH	Me	H	1	O	O	4'-Zb
18	H	5-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
19	H	6-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
20	H	7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
21	H	8-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
22	H	6-Et	Me	H	1	O	O	4'-Zb
23	H	7-Et	Me	H	1	O	O	4'-Zb
24	H	6-iPr	Me	H	1	O	O	4'-Zb
25	H	7-iPr	Me	H	1	O	O	4'-Zb
26	H	6-tBu	Me	H	1	O	O	4'-Zb
27	H	7-tBu	Me	H	1	O	O	4'-Zb
28	H	5-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
29	H	6-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
30	H	7-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
31	H	8-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
32	H	6-OEt	Me	H	1	O	O	4'-Zb
33	H	7-OEt	Me	H	1	O	O	4'-Zb
34	H	6-OiPr	Me	H	1	O	O	4'-Zb
35	H	7-OiPr	Me	H	1	O	O	4'-Zb
36	H	6-0tBu	Me	H	1	O	O	4'-Zb
37	H	7-0tBu	Me	H	1	O	O	4'-Zb
38	H	5-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zb
39	H	6-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zb
40	H	7-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zb
41	H	8-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zb
42	H	5-SMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
43	H	6-SMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
44	H	7-SMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
45	H	8-SMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
46	H	6-SPh	Me	H	1	O	O	4'-Zb
47	H	7-SPh	Me	H	1	O	O	4'-Zb

4 8	H	6-NH <sub>2</sub>	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 9	H	7-NH <sub>2</sub>	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 0	H	6-NHMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 1	H	7-NHMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 2	H	6-NMe <sub>2</sub>	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 3	H	7-NMe <sub>2</sub>	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 4	H	6-Bn	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 5	H	7-Bn	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 6	H	5-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 7	H	6-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 8	H	7-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 9	H	8-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 0	H	6-Np	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 1	H	7-Np	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 2	H	5-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 3	H	6-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 4	H	6-(3-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 5	H	6-(4-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 6	H	7-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 7	H	7-(3-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 8	H	7-(4-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 9	H	8-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 0	H	6-(2-Fu)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 1	H	7-(2-Fu)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 2	H	7-(3-Fu)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 3	H	6-(2-Th)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 4	H	6-(3-Th)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 5	H	7-(2-Th)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 6	H	7-(3-Th)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 7	H	6-(2-Qu)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 8	H	7-(2-Qu)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
7 9	H	6-(2-Tz)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 0	H	6-(4-Tz)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 1	H	7-(2-Tz)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 2	H	7-(4-Tz)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 3	5-Cl	6-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 4	5-Cl	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 5	6-Cl	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 6	6-Cl	8-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 7	6-F	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 8	6-Cl	7-F	Me	H	1	O	O	4'-Zb
8 9	6-Br	7-F	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9 0	6-Cl	7-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9 1	6-Me	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9 2	6-Cl	7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9 3	6-Me	7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9 4	6-OMe	7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9 5	6-Me	7-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9 6	6-OiPr	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9 7	6-SMe	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb

9 8	6, 7-OCH <sub>2</sub> 0-	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
9 9	7, 8-OCH <sub>2</sub> 0-	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
1 0 0	6, 7-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 0-	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
1 0 1	6, 7-N=CH-CH=CH-	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
1 0 2	6, 7-CH=CH-CH=N-	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
1 0 3	6, 7-CH=N-CH=CH-	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
1 0 4	6, 7-CH=CH-CH=CH-	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
1 0 5	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
1 0 6	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
1 0 7	7, 8-N=CH-CH=CH-	Me	H	1	O	O	4' -Zb	
1 0 8	H	H	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 0 9	H	6-F	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 0	H	6-Br	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 1	H	7-Br	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 2	H	6-Cl	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 3	H	7-Cl	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 4	H	6-OH	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 5	H	7-OH	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 6	H	6-Me	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 7	H	7-Me	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 8	H	6-OMe	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 1 9	H	7-OMe	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 0	H	6-OiPr	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 1	H	7-OiPr	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 2	H	6-OPh	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 3	H	7-OPh	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 4	H	6-SPh	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 5	H	7-SPh	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 6	H	6-NMe <sub>2</sub>	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 7	H	7-NMe <sub>2</sub>	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 8	H	6-Bn	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 2 9	H	7-Bn	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 0	H	6-Ph	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 1	H	7-Ph	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 2	H	6-(2-Py)	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 3	H	6-(3-Py)	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 4	H	7-(2-Py)	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 5	H	7-(3-Py)	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 6	H	6-(2-Qu)	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 7	H	7-(2-Qu)	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 8	6-Cl	7-Cl	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 3 9	6-F	7-Cl	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 4 0	6-Cl	7-Br	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 4 1	6-Br	7-Br	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 4 2	6-Cl	8-F	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 4 3	6-SMe	7-Cl	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 4 4	6-Ph	7-Cl	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 4 5	6-Me	8-F	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 4 6	6-Cl	7-OMe	H	H	1	O	O	4' -Zb
1 4 7	6-Br	7-Me	H	H	1	O	O	4' -Zb

1 4 8	6-Br	7-Ph	H	H	1	O	O	4'-Zb
1 4 9	7,8-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 0	6,7-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 1	7,8-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 2	6,7-N=CH-CH=CH-		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 3	6,7-CH=N-CH=CH-		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 4	6,7-CH=CH-CH=CH-		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 5	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 6	6,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 7	5,6-CH=N-CH=CH-		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 8	H	H	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 5 9	H	6-F	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 0	H	7-F	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 1	H	6-Cl	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 2	H	7-Cl	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 3	H	6-Br	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 4	H	7-Br	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 5	H	6-OH	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 6	H	6-Me	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 7	H	7-Me	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 8	H	6-Et	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 9	H	7-iPr	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 7 0	H	6-tBu	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 7 1	H	6-OMe	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 7 2	H	7-OMe	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 7 3	H	6-OEt	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 7 4	H	6-OiPr	Me	H	1	S	O	4'-Zb

【0092】

【表2】

表1 (続き)

例示 化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	X	Y	Z
1 7 5	H	7-0tBu	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 7 6	H	6-OPh	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 7 7	H	7-OPh	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 7 8	H	6-SMe	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 7 9	H	6-SPh	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 0	H	7-NHMe	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 1	H	6-NMe <sub>2</sub>	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 2	H	7-NMe <sub>2</sub>	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 3	H	6-Bn	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 4	H	7-Bn	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 5	H	6-Ph	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 6	H	7-Ph	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 7	H	6-Np	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 8	H	7-Np	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 8 9	H	6-(2-Py)	Me	H	1	S	O	4'-Zb

190	H	6-(3-Py)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
191	H	7-(2-Py)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
192	H	7-(3-Py)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
193	H	8-(2-Py)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
194	H	6-(2-Fu)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
195	H	7-(3-Fu)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
196	H	6-(2-Th)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
197	H	7-(2-Th)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
198	H	6-(2-Qu)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
199	H	7-(2-Qu)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
200	H	6-(4-Tz)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
201	H	7-(4-Tz)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
202	6-Cl	7-Cl	Me	H	1	S	O	4'-Zb
203	6-Me	7-Me	Me	H	1	S	O	4'-Zb
204	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	H	1	S	O	4'-Zb
205	6, 7-N=CH-CH=CH-		Me	H	1	S	O	4'-Zb
206	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	1	S	O	4'-Zb
207	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	H	1	S	O	4'-Zb
208	H	H	H	H	1	S	O	4'-Zb
209	H	6-Cl	H	H	1	S	O	4'-Zb
210	H	7-Cl	H	H	1	S	O	4'-Zb
211	H	6-Br	H	H	1	S	O	4'-Zb
212	H	6-OH	H	H	1	S	O	4'-Zb
213	H	6-Me	H	H	1	S	O	4'-Zb
214	H	7-Me	H	H	1	S	O	4'-Zb
215	H	7-iPr	H	H	1	S	O	4'-Zb
216	H	6-OMe	H	H	1	S	O	4'-Zb
217	H	7-OMe	H	H	1	S	O	4'-Zb
218	H	6-OiPr	H	H	1	S	O	4'-Zb
219	H	6-OPh	H	H	1	S	O	4'-Zb
220	H	7-OPh	H	H	1	S	O	4'-Zb
221	H	6-SMe	H	H	1	S	O	4'-Zb
222	H	6-SPh	H	H	1	S	O	4'-Zb
223	H	6-NMe <sub>2</sub>	H	H	1	S	O	4'-Zb
224	H	6-Bn	H	H	1	S	O	4'-Zb
225	H	7-Bn	H	H	1	S	O	4'-Zb
226	H	6-Ph	H	H	1	S	O	4'-Zb
227	H	7-Ph	H	H	1	S	O	4'-Zb
228	H	6-(2-Py)	H	H	1	S	O	4'-Zb
229	H	7-(2-Py)	H	H	1	S	O	4'-Zb
230	H	8-(2-Py)	H	H	1	S	O	4'-Zb
231	H	6-(2-Fu)	H	H	1	S	O	4'-Zb
232	H	6-(2-Th)	H	H	1	S	O	4'-Zb
233	H	6-(2-Qu)	H	H	1	S	O	4'-Zb
234	6-Cl	7-Cl	H	H	1	S	O	4'-Zb
235	6-Me	7-Me	H	H	1	S	O	4'-Zb
236	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	1	S	O	4'-Zb
237	6, 7-N=CH-CH=CH-		H	H	1	S	O	4'-Zb
238	6, 7-CH=CH-CH=CH-		H	H	1	S	O	4'-Zb
239	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	1	S	O	4'-Zb

2 4 0	H	H	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 1	H	6-Cl	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 2	H	7-Cl	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 3	H	6-Br	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 4	H	6-OH	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 5	H	6-Me	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 6	H	7-Me	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 7	H	7-iPr	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 8	H	6-OMe	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 9	H	7-OMe	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 5 0	H	6-OiPr	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 5 1	H	6-OPh	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 5 2	H	7-OPh	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 5 3	H	6-SMe	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 5 4	H	6-SPh	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 5 5	H	6-NMe <sub>2</sub>	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 5 6	H	6-Bn	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 5 7	H	7-Bn	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 5 8	H	6-Ph	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 0	H	6-(2-Py)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 1	H	7-(2-Py)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 2	H	8-(2-Py)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 3	H	6-(2-Fu)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 4	H	6-(2-Th)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 5	H	6-(2-Qu)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 6	6-Cl	7-Cl	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 7	6-Me	7-Me	Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 8	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 6 9	6, 7-N=CH-CH=CH-		Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 0	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 1	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Et	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 2	H	H	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 3	H	6-Cl	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 4	H	7-Cl	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 5	H	6-Br	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 6	H	6-Me	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 7	H	7-Me	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 8	H	6-OMe	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 7 9	H	6-OPh	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 0	H	7-OPh	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 1	H	6-Bn	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 2	H	7-Bn	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 3	H	6-Ph	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 4	H	7-Ph	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 5	H	6-(2-Py)	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 6	H	7-(2-Py)	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 7	H	6-(2-Qu)	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 8	6-Cl	7-Cl	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 8 9	6-Me	7-Me	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 9 0	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		iPr	H	1	O	O	4'-Zb

2 9 1	6, 7-CH=CH-CH=CH-	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 9 2	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 9 3	H	H	Pr	H	1	O	O
2 9 4	H	6-Cl	Pr	H	1	O	O
2 9 5	H	7-Cl	Pr	H	1	O	O
2 9 6	H	6-OPh	Pr	H	1	O	O
2 9 7	H	6-Bn	Pr	H	1	O	O
2 9 8	H	6-Ph	Pr	H	1	O	O
2 9 9	H	7-Ph	Pr	H	1	O	O
3 0 0	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-	Pr	H	1	O	O	4'-Zb
3 0 1	6, 7-CH=CH-CH=CH-	Pr	H	1	O	O	4'-Zb
3 0 2	H	H	tBu	H	1	O	O
3 0 3	H	6-Cl	tBu	H	1	O	O
3 0 4	H	7-Cl	tBu	H	1	O	O
3 0 5	H	6-OPh	tBu	H	1	O	O
3 0 6	H	6-Bn	tBu	H	1	O	O
3 0 7	H	6-Ph	tBu	H	1	O	O
3 0 8	H	7-Ph	tBu	H	1	O	O
3 0 9	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-	tBu	H	1	O	O	4'-Zb
3 1 0	6, 7-CH=CH-CH=CH-	tBu	H	1	O	O	4'-Zb
3 1 1	H	H	Ac	H	1	O	O
3 1 2	H	6-Cl	Ac	H	1	O	O
3 1 3	H	7-Cl	Ac	H	1	O	O
3 1 4	H	6-OPh	Ac	H	1	O	O
3 1 5	H	7-OPh	Ac	H	1	O	O
3 1 6	H	6-Bn	Ac	H	1	O	O
3 1 8	H	6-Ph	Ac	H	1	O	O
3 1 9	H	7-Ph	Ac	H	1	O	O
3 2 0	H	6-(2-Py)	Ac	H	1	O	O
3 2 1	H	7-(2-Py)	Ac	H	1	O	O
3 2 2	6-Cl	7-Cl	Ac	H	1	O	O
3 2 3	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
3 2 4	6, 7-CH=CH-CH=CH-	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
3 2 5	H	H	Me	H	1	O	O
3 2 6	H	6-Cl	Me	H	1	O	O
3 2 7	H	7-Cl	Me	H	1	O	O
3 2 8	H	6-OPh	Me	H	1	O	O
3 2 9	H	7-OPh	Me	H	1	O	O
3 3 0	H	6-Bn	Me	H	1	O	O
3 3 1	H	7-Bn	Me	H	1	O	O
3 3 2	H	6-Ph	Me	H	1	O	O
3 3 3	H	7-Ph	Me	H	1	O	O
3 3 4	H	6-(2-Py)	Me	H	1	O	O
3 3 5	H	7-(2-Py)	Me	H	1	O	O
3 3 6	6-Cl	7-Cl	Me	H	1	O	O
3 3 7	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-	Me	H	1	O	O	4'-Za
3 3 8	6, 7-CH=CH-CH=CH-	Me	H	1	O	O	4'-Za
3 3 9	H	H	Me	H	1	O	O
3 4 0	H	6-Cl	Me	H	1	O	O
3 4 1	H	7-Cl	Me	H	1	O	O

3 4 2	H	6-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 4 3	H	6-OH	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 4 4	H	6-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 4 5	H	7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 4 6	H	7-iMe	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 4 7	H	6-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 4 8	H	7-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 4 9	H	6-OiMe	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 5 0	H	6-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zc

【0093】

【表3】

表1 (続き)

例示 化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	X	Y	Z
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	---	---	---

3 5 1	H	7-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 5 2	H	6-SMe	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 5 3	H	6-SPh	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 5 4	H	6-NMe <sub>2</sub>	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 5 5	H	6-Bn	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 5 6	H	7-Bn	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 5 7	H	6-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 5 8	H	7-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 5 9	H	6-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 0	H	7-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 1	H	8-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 2	H	6-(2-Fu)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 3	H	6-(2-Th)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 4	H	6-(2-Qu)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 5	6-Cl	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 6	6-Me	7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 7	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 8	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 6 9	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	H	1	O	O	4'-Zc
3 7 0	H	H	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 7 1	H	6-Cl	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 7 2	H	7-Cl	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 7 3	H	6-OPh	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 7 4	H	7-OPh	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 7 5	H	6-Bn	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 7 6	H	7-Bn	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 7 7	H	6-Ph	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 7 8	H	7-Ph	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 7 9	H	6-(2-Py)	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 8 0	H	7-(2-Py)	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 8 1	6-Cl	7-Cl	Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 8 2	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	H	1	O	S	4'-Zb
3 8 3	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	1	O	S	4'-Zb

3 8 4	H	H	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 8 5	H	6-Cl	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 8 6	H	7-Cl	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 8 7	H	6-OPh	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 8 8	H	7-OPh	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 8 9	H	6-Bn	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 9 0	H	7-Bn	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 9 1	H	6-Ph	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 9 2	H	7-Ph	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 9 3	H	6-(2-Py)	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 9 4	H	7-(2-Py)	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 9 5	6-Cl	7-Cl	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 9 6	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 9 7	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 9 8	H	H	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 9 9	H	6-F	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 0	H	7-F	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 1	H	5-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 2	H	6-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 3	H	7-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 4	H	8-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 5	H	6-Br	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 6	H	7-Br	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 7	H	6-OH	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 8	H	6-Me	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 0 9	H	7-Me	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 0	H	6-Et	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 1	H	6-iPr	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 2	H	7-iPr	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 3	H	6-tBu	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 4	H	7-tBu	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 5	H	6-OMe	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 6	H	6-OEt	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 7	H	7-OEt	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 8	H	7-OiPr	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 1 9	H	6-0tBu	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 0	H	6-OPh	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 1	H	7-OPh	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 2	H	7-SMe	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 3	H	6-SPh	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 4	H	6-NMe <sub>2</sub>	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 5	H	6-Bn	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 6	H	7-Bn	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 7	H	6-Ph	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 8	H	7-Ph	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 2 9	H	6-Np	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 3 0	H	7-Np	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 3 1	H	6-(2-Py)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 3 2	H	6-(3-Py)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 3 3	H	7-(2-Py)	Me	H	2	O	O	4'-Zb

4 3 4	H	7-(3-Py)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 3 5	H	7-(2-Th)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 3 6	H	7-(3-Th)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 3 7	H	6-(2-Qu)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 3 8	H	7-(2-Qu)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 3 9	5-Cl	6-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 4 0	5-Cl	7-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 4 1	6-Cl	7-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 4 2	6-Br	7-F	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 4 3	6-Me	7-Me	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 4 4	6-Me	7-OMe	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 4 5	6-OiPr	7-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
4 4 6	7, 8-OCH <sub>2</sub> O-	Me	H	2	O	O	4'-Zb	
4 4 7	7, 8-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	Me	H	2	O	O	4'-Zb	
4 4 8	6, 7-N=CH-CH=CH-	Me	H	2	O	O	4'-Zb	
4 4 9	6, 7-CH=CH-CH=CH-	Me	H	2	O	O	4'-Zb	
4 5 0	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	H	2	O	O	4'-Zb	
4 5 1	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	H	2	O	O	4'-Zb	
4 5 2	6, 7-CH=N-CH=CH-	Me	H	2	O	O	4'-Zb	
4 5 3	H	H	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 5 4	H	6-Cl	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 5 5	H	7-Cl	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 5 6	H	6-Br	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 5 7	H	7-Br	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 5 8	H	6-Me	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 5 9	H	6-iPr	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 0	H	7-tBu	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 1	H	6-0Et	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 2	H	7-0Et	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 3	H	7-0iPr	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 4	H	6-0tBu	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 5	H	6-OPh	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 6	H	7-OPh	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 7	H	6-SPh	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 8	H	6-Bn	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 6 9	H	7-Bn	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 0	H	6-Ph	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 1	H	7-Ph	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 2	H	6-(2-Py)	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 3	H	7-(2-Py)	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 4	H	7-(2-Th)	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 5	H	6-(2-Qu)	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 6	H	7-(2-Qu)	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 7	6-Cl	7-Cl	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 8	6-Br	7-F	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 7 9	6-Me	7-Me	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 8 0	6-OiPr	7-Cl	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 8 1	7, 8-OCH <sub>2</sub> O-	Me	H	3	O	O	4'-Zb	
4 8 2	6, 7-N=CH-CH=CH-	Me	H	3	O	O	4'-Zb	
4 8 3	6, 7-CH=CH-CH=CH-	Me	H	3	O	O	4'-Zb	

4 8 4	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 8 5	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	H	3	O	O	4'-Zb
4 8 6	H	H	Me	H	4	O	O
4 8 7	H	6-Cl	Me	H	4	O	O
4 8 8	H	7-Cl	Me	H	4	O	O
4 8 9	H	6-OPh	Me	H	4	O	O
4 9 0	H	7-OPh	Me	H	4	O	O
4 9 1	H	6-Bn	Me	H	4	O	O
4 9 2	H	7-Bn	Me	H	4	O	O
4 9 3	H	6-Ph	Me	H	4	O	O
4 9 4	H	7-Ph	Me	H	4	O	O
4 9 5	H	6-(2-Py)	Me	H	4	O	O
4 9 6	H	7-(2-Py)	Me	H	4	O	O
4 9 7	6-Cl	7-Cl	Me	H	4	O	O
4 9 8	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	H	4	O	O
4 9 9	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	4	O	O
5 0 0	H	H	Me	3'-Cl	1	O	O
5 0 1	H	6-Cl	Me	3'-Cl	1	O	O
5 0 2	H	7-Br	Me	3'-Cl	1	O	O
5 0 3	H	7-Cl	Me	3'-Cl	1	O	O
5 0 4	H	6-Br	Me	3'-Cl	1	O	O
5 0 5	H	6-Me	Me	3'-Cl	1	O	O
5 0 6	H	7-OMe	Me	3'-Cl	1	O	O
5 0 7	H	6-OPh	Me	3'-Cl	1	O	O
5 0 8	H	6-OPh	Me	2'-Cl	1	O	O
5 0 9	H	6-SPh	Me	2'-Cl	1	O	O
5 1 0	H	6-NMe <sub>2</sub>	Me	3'-Cl	1	O	O
5 1 2	H	7-Bn	Me	3'-Cl	1	O	O
5 1 3	H	6-Ph	Me	3'-Cl	1	O	O
5 1 4	H	6-Ph	Me	2'-Cl	1	O	O
5 1 5	H	6-(2-Py)	Me	3'-Cl	1	O	O
5 1 6	H	7-(2-Py)	Me	3'-Cl	1	O	O
5 1 7	H	6-(2-Fu)	Me	3'-Cl	1	O	O
5 1 8	H	6-(2-Th)	Me	3'-Cl	1	O	O
5 1 9	H	6-(2-Qu)	Me	3'-Cl	1	O	O
5 2 0	6-Cl	7-Cl	Me	3'-Cl	1	O	O
5 2 1	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	3'-Cl	1	O	O
5 2 2	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	3'-Cl	1	O	O
5 2 3	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	3'-Cl	1	O	O
5 2 4	H	H	Me	3'-F	1	O	O
5 2 5	H	6-Br	Me	3'-F	1	O	O
5 2 6	H	6-Me	Me	3'-F	1	O	O

【0094】

【表4】  
表1 (続き)

例示 化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	X	Y	Z
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	---	---	---

5 2 7	H	6-OMe	Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 2 8	H	6-OPh	Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 2 9	H	7-OPh	Me	2' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 0	H	6-SPh	Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 1	H	6-Bn	Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 2	H	6-Bn	Me	2' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 3	H	6-Ph	Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 4	H	6-Ph	Me	2' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 5	H	6-(2-Py)	Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 6	H	7-(2-Py)	Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 7	6-Me	7-Me	Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 8	6, 7-OCH <sub>2</sub> 0-		Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 3 9	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 4 0	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	3' - F	1	O	O	4' -Zb
5 4 1	H	H	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 4 2	H	6-Cl	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 4 3	H	6-Br	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 4 4	H	6-Me	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 4 5	H	7-iPr	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 4 6	H	6-OiPr	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 4 7	H	6-OPh	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 4 8	H	6-Bn	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 4 9	H	6-Ph	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 5 0	H	7-Ph	Me	2' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 5 1	6-Cl	7-Cl	Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 5 2	6, 7-OCH <sub>2</sub> 0-		Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 5 3	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb
5 5 4	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	3' - Me	1	O	O	4' -Zb

【0095】  
【化11】

【0096】  
【表5】

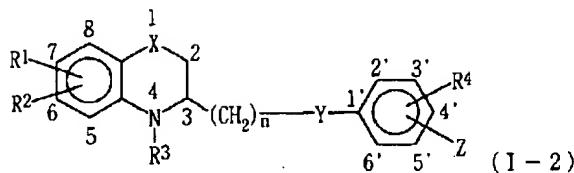


表2

例示 化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	X	Y	Z
1	H	H	Me	H	1	O	O	4' -Zb
2	H	6-F	Me	H	1	O	O	4' -Zb
3	H	7-F	Me	H	1	O	O	4' -Zb
4	H	8-F	Me	H	1	O	O	4' -Zb
5	H	5-Cl	Me	H	1	O	O	4' -Zb
6	H	6-Cl	Me	H	1	O	O	4' -Zb
7	H	7-Cl	Me	H	1	O	O	4' -Zb

8	H	8-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
9	H	6-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 0	H	7-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 1	H	6-OH	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 2	H	7-OH	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 3	H	6-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 4	H	7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 5	H	8-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 6	H	6-Et	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 7	H	7-Et	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 8	H	6-iPr	Me	H	1	O	O	4'-Zb
1 9	H	7-iPr	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 0	H	6-tBu	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 1	H	7-tBu	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 2	H	6-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 3	H	7-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 4	H	7-OEt	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 5	H	6-OiPr	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 6	H	7-0tBu	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 7	H	6-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 8	H	7-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zb
2 9	H	6-SMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 0	H	7-SMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 1	H	7-SPh	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 2	H	7-NH <sub>2</sub>	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 3	H	6-NHMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 4	H	6-NMe <sub>2</sub>	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 5	H	7-NMe <sub>2</sub>	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 6	H	6-Bn	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 7	H	7-Bn	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 8	H	6-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zb
3 9	H	7-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 0	H	7-Np	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 1	H	6-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 2	H	6-(3-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 3	H	7-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 4	H	7-(3-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 5	H	8-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 6	H	6-(2-Fu)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 7	H	7-(3-Fu)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 8	H	6-(3-Th)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
4 9	H	7-(2-Th)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 0	H	6-(2-Qu)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 1	H	7-(2-Qu)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 2	H	6-(4-Tz)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 3	H	7-(4-Tz)	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 4	5-Cl	6-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 5	5-Cl	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 6	6-Cl	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 7	6-Cl	7-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zb

5 8	6-Me	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zb
5 9	6-Me	7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 0	6-Me	7-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 1	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 2	7, 8-OCH <sub>2</sub> O-		Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 3	6, 7-N=CH-CH=CH-		Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 4	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 5	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 6	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Me	H	1	O	O	4'-Zb
6 7	H	H	H	H	1	O	O	4'-Zb
6 8	H	6-Br	H	H	1	O	O	4'-Zb
6 9	H	7-Br	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 0	H	6-Cl	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 1	H	7-Cl	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 2	H	7-OH	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 3	H	6-Me	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 4	H	7-Me	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 5	H	6-OMe	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 6	H	6-OiPr	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 7	H	7-OiPr	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 8	H	6-OPh	H	H	1	O	O	4'-Zb
7 9	H	7-OPh	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 0	H	6-NMe <sub>2</sub>	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 1	H	7-NMe <sub>2</sub>	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 2	H	6-Bn	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 3	H	7-Bn	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 4	H	6-Ph	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 5	H	7-Ph	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 6	H	6-(2-Py)	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 7	H	6-(3-Py)	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 8	H	7-(2-Py)	H	H	1	O	O	4'-Zb
8 9	H	7-(3-Py)	H	H	1	O	O	4'-Zb
9 0	H	6-(2-Qu)	H	H	1	O	O	4'-Zb
9 1	H	7-(2-Qu)	H	H	1	O	O	4'-Zb
9 2	6-Cl	7-Cl	H	H	1	O	O	4'-Zb
9 3	6-Cl	7-Br	H	H	1	O	O	4'-Zb
9 4	6-Br	7-Br	H	H	1	O	O	4'-Zb
9 5	6-Ph	7-Cl	H	H	1	O	O	4'-Zb
9 6	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	1	O	O	4'-Zb
9 7	6, 7-CH=CH-CH=CH-		H	H	1	O	O	4'-Zb
9 8	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	1	O	O	4'-Zb
9 9	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	H	1	O	O	4'-Zb
1 0 0	H	H	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 0 1	H	6-Cl	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 0 2	H	7-Cl	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 0 3	H	6-Br	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 0 4	H	7-Br	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 0 5	H	7-Me	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 0 6	H	6-Et	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 0 7	H	7-iPr	Me	H	1	S	O	4'-Zb

1 0 8	H	6-tBu	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 0 9	H	7-OMe	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 0	H	6-OEt	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 1	H	6-OiPr	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 2	H	7-0tBu	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 3	H	6-OPh	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 4	H	7-OPh	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 5	H	6-SPh	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 6	H	7-NHMe	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 7	H	6-NMe <sub>2</sub>	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 8	H	6-Bn	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 1 9	H	7-Bn	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 0	H	6-Ph	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 1	H	7-Ph	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 2	H	6-Np	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 3	H	7-Np	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 4	H	6-(2-Py)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 5	H	7-(2-Py)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 6	H	7-(3-Py)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 7	H	8-(2-Py)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 8	H	7-(2-Fu)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 2 9	H	6-(2-Th)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 0	H	6-(2-Qu)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 1	H	7-(2-Qu)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 2	H	6-(4-Tz)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 3	H	7-(4-Tz)	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 4	6-Cl	7-Cl	Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 5	6, 7-0CH <sub>2</sub> 0-		Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 6	6, 7-N=CH-CH=CH-		Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 7	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 8	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	H	1	S	O	4'-Zb
1 3 9	H	H	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 4 0	H	6-Cl	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 4 1	H	7-Cl	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 4 2	H	6-Br	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 4 3	H	6-Me	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 4 4	H	7-Me	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 4 5	H	7-iPr	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 4 6	H	6-OMe	H	H	1	S	O	4'-Zb

【0097】

【表6】

表2 (続き)

例示 化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	X	Y	Z
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	---	---	---

1 4 7	H	7-OMe	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 4 8	H	6-OiPr	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 4 9	H	6-OPh	H	H	1	S	O	4'-Zb

1 5 0	H	7-OPh	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 5 1	H	6-SPh	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 5 2	H	6-NMe <sub>2</sub>	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 5 3	H	6-Bn	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 5 4	H	7-Bn	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 5 5	H	6-Ph	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 5 6	H	7-Ph	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 5 7	H	6-(2-Py)	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 5 8	H	7-(2-Py)	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 5 9	H	6-(2-Fu)	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 0	H	7-(2-Th)	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 1	H	6-(2-Qu)	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 2	6-Cl	7-Cl	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 3	6-Me	7-Me	H	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 4	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 5	6, 7-N=CH-CH=CH-		H	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 6	6, 7-CH=CH-CH=CH-		H	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 7	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	1	S	O	4'-Zb
1 6 8	H	H	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 6 9	H	7-Cl	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 0	H	6-Br	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 1	H	7-Me	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 2	H	7-iPr	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 3	H	7-OMe	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 4	H	6-OiPr	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 5	H	6-OPh	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 6	H	7-OPh	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 7	H	6-SPh	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 8	H	6-NMe <sub>2</sub>	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 7 9	H	6-Bn	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 0	H	7-Bn	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 1	H	6-Ph	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 2	H	7-Ph	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 3	H	6-(2-Py)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 4	H	7-(2-Py)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 5	H	7-(2-Fu)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 6	H	6-(2-Th)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 7	H	6-(2-Qu)	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 8	6-Cl	7-Cl	Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 8 9	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 0	6, 7-N=CH-CH=CH-		Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 1	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 2	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Et	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 3	H	H	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 4	H	6-Cl	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 5	H	7-Br	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 6	H	7-Me	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 7	H	7-OMe	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 8	H	6-OPh	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
1 9 9	H	7-OPh	iPr	H	1	O	O	4'-Zb

2 0 0	H	6-Bn	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 0 1	H	7-Bn	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 0 2	H	6-SPh	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 0 3	H	6-Ph	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 0 4	H	7-Ph	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 0 5	H	6-(2-Py)	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 0 6	H	7-(2-Py)	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 0 7	H	6-(2-Qu)	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 0 8	6-Cl	7-Cl	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 0 9	6-Me	7-Me	iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 0	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 1	6, 7-CH=CH-CH=CH-		iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 2	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		iPr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 3	H	H	Pr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 4	H	7-Cl	Pr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 5	H	6-OPh	Pr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 6	H	6-Bn	Pr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 7	H	6-Ph	Pr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 8	H	7-Ph	Pr	H	1	O	O	4'-Zb
2 1 9	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Pr	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 0	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Pr	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 1	H	H	tBu	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 2	H	7-Cl	tBu	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 3	H	6-OPh	tBu	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 4	H	6-Bn	tBu	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 5	H	6-Ph	tBu	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 6	H	7-Ph	tBu	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 7	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		tBu	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 8	6, 7-CH=CH-CH=CH-		tBu	H	1	O	O	4'-Zb
2 2 9	H	H	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 0	H	6-Cl	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 1	H	6-OPh	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 2	H	7-OPh	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 3	H	6-Bn	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 4	H	7-Bn	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 5	H	6-Ph	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 6	H	7-Ph	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 7	H	6-(2-Py)	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 8	H	7-(2-Py)	Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 3 9	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 0	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Ac	H	1	O	O	4'-Zb
2 4 1	H	H	Me	H	1	O	O	4'-Za
2 4 2	H	7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Za
2 4 3	H	6-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Za
2 4 4	H	7-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Za
2 4 5	H	7-Bn	Me	H	1	O	O	4'-Za
2 4 6	H	6-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Za
2 4 7	H	7-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Za
2 4 8	H	6-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Za
2 4 9	H	7-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Za

2 5 0	6, 7-CH=CH-CH=CH-	Me	H	1	O	O	4'-Za
2 5 1	H H	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 5 2	H 6-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 5 3	H 7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 5 4	H 6-Br	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 5 5	H 7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 5 6	H 7-iPr	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 5 7	H 6-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 5 8	H 7-OMe	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 5 9	H 6-OiPr	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 0	H 6-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 1	H 7-OPh	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 2	H 6-SMe	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 3	H 6-SPh	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 4	H 6-NMe <sub>2</sub>	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 5	H 6-Bn	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 6	H 7-Bn	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 7	H 6-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 8	H 7-Ph	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 6 9	H 6-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 0	H 7-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 1	H 8-(2-Py)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 2	H 6-(2-Fu)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 3	H 6-(2-Th)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 4	H 6-(2-Qu)	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 5	6-Cl 7-Cl	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 6	6-Me 7-Me	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 7	6, 7-CH=CH-CH=CH-	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 8	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	H	1	O	O	4'-Zc
2 7 9	H H	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 0	H 7-Cl	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 1	H 6-OPh	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 2	H 7-OPh	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 3	H 6-Bn	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 4	H 7-Bn	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 5	H 6-Ph	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 6	H 7-Ph	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 7	H 6-(2-Py)	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 8	H 7-(2-Py)	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 8 9	6-Cl 7-Cl	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 9 0	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-	Me	H	1	O	S	4'-Zb
2 9 1	H H	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
2 9 2	H 6-Cl	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
2 9 3	H 7-Cl	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
2 9 5	H 7-OPh	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
2 9 6	H 6-Bn	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
2 9 7	H 7-Bn	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
2 9 8	H 6-Ph	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
2 9 9	H 7-Ph	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb
3 0 0	6, 7-CH=CH-CH=CH-	Me	H	1	O	NMe	4'-Zb

3 0 1	H	H	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 0 2	H	6-F	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 0 3	H	6-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 0 4	H	7-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 0 5	H	8-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 0 6	H	6-Br	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 0 7	H	7-Br	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 0 8	H	6-OH	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 0 9	H	6-Me	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 0	H	7-Me	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 1	H	6-Et	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 2	H	6-iPr	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 3	H	7-iPr	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 4	H	7-tBu	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 5	H	7-OEt	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 6	H	7-OiPr	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 7	H	6-OtBu	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 8	H	6-OPh	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 1 9	H	7-OPh	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 2 0	H	6-SPh	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 2 1	H	6-NMe <sub>2</sub>	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 2 2	H	6-Bn	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 2 3	H	7-Bn	Me	H	2	O	O	4'-Zb

【0098】

【表7】

表2 (続き)

例示 化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	X	Y	Z
3 2 4	H	6-Ph	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 2 5	H	7-Ph	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 2 6	H	7-Np	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 2 7	H	6-(2-Py)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 2 8	H	7-(2-Py)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 2 9	H	7-(3-Py)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 0	H	7-(2-Th)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 1	H	6-(2-Qu)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 2	H	7-(2-Qu)	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 3	5-Cl	6-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 4	5-Cl	7-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 5	6-Cl	7-Cl	Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 6	6, 7-OCH <sub>2</sub> 0-		Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 7	6, 7-N=CH-CH=CH-		Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 8	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 3 9	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 4 0	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Me	H	2	O	O	4'-Zb
3 4 1	H	H	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 4 2	H	6-Cl	Me	H	3	O	O	4'-Zb

3 4 3	H	7-Cl	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 4 4	H	7-Br	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 4 5	H	6-Me	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 4 6	H	7-iPr	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 4 7	H	7-0Et	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 4 8	H	7-0iPr	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 4 9	H	6-0Ph	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 0	H	7-0Ph	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 1	H	6-SPh	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 2	H	6-Bn	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 3	H	7-Bn	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 4	H	6-Ph	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 5	H	7-Ph	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 6	H	6-(2-Py)	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 7	H	7-(2-Py)	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 8	H	7-(2-Th)	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 5 9	H	7-(2-Qu)	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 6 0	6-Cl	7-Cl	Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 6 1	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 6 2	6, 7-N=CH-CH=CH-		Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 6 3	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 6 4	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 6 5	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Me	H	3	O	O	4'-Zb
3 6 6	H	H	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 6 7	H	6-Cl	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 6 8	H	7-Cl	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 6 9	H	6-0Ph	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 0	H	7-0Ph	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 1	H	6-Bn	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 2	H	7-Bn	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 3	H	6-Ph	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 4	H	7-Ph	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 5	H	6-(2-Py)	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 6	H	7-(2-Py)	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 7	6-Cl	7-Cl	Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 8	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 7 9	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	H	4	O	O	4'-Zb
3 8 0	H	H	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 8 1	H	6-Cl	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 8 2	H	7-Cl	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 8 3	H	6-Br	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 8 4	H	6-Me	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 8 5	H	7-0Me	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 8 6	H	6-0Ph	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 8 7	H	6-0Ph	Me	2'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 8 8	H	6-SPh	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 8 9	H	7-Bn	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 9 0	H	7-Ph	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 9 1	H	6-(2-Py)	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 9 2	H	6-(2-Py)	Me	2'-Cl	1	O	O	4'-Zb

3 9 3	H	6-(2-Fu)	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 9 4	H	6-(2-Th)	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 9 5	H	6-(2-Qu)	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 9 6	6-Cl	7-Cl	Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 9 7	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 9 8	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
3 9 9	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	3'-Cl	1	O	O	4'-Zb
4 0 0	H	H	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 0 1	H	6-Br	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 0 2	H	6-Me	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 0 3	H	6-OMe	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 0 4	H	6-OPh	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 0 5	H	6-OPh	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 0 6	H	6-SPh	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 0 7	H	6-Bn	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 0 8	H	6-Bn	Me	2'-F	1	O	O	4'-Zb
4 0 9	H	6-Ph	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 1 0	H	7-Ph	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 1 1	H	6-(2-Py)	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 1 2	H	7-(2-Py)	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 1 3	6-Me	7-Me	Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 1 4	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 1 5	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 1 6	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	3'-F	1	O	O	4'-Zb
4 1 7	H	H	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 1 8	H	6-Cl	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 1 9	H	6-Br	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 0	H	6-Me	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 1	H	7-iPr	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 2	H	6-OiPr	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 3	H	6-OPh	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 4	H	6-Bn	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 5	H	6-Ph	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 6	H	7-Ph	Me	2'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 7	6-Cl	7-Cl	Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 8	6, 7-OCH <sub>2</sub> O-		Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 2 9	6, 7-CH=CH-CH=CH-		Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb
4 3 0	6, 7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	3'-Me	1	O	O	4'-Zb

上記表において、略号は以下の基を示す。

【0 0 9 9】Me : メチル基 Et : エチル基 Pr : プロピル基 iPr : イソプロピル基

tBu : t-ブチル基 Ph : フェニル基 Np : ナフチル基  
Py : ピリジル基

Qu : キノリル基 Ac : アセチル基 Bn : ベンジル基 F  
u : フリル基

Th : チエニル基

Za : 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基

Zb : 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基

Zc : 2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基

表-1に於いて好適な化合物は例示化合物番号

7、8、11、12、25、27、35、36、37、  
39、40、46、54、55、57、58、60、6  
3、64、66、70、73、75、77、85、9  
8、101、104、105、112、122、13  
0、131、132、154、161、163、16  
9、170、176、177、183、185、18  
6、189、190、219、224、226、22  
7、238、251、257、258、279、28

1、283、284、291、296、297、29  
 8、305、307、314、318、328、33  
 0、332、350、351、357、368、37  
 3、375、377、378、387、391、39  
 2、398、402、403、405、411、42  
 0、421、425、426、427、428、43  
 1、433、449、454、456、465、46  
 8、470、471、472、473、489、49  
 0、491、493、494、495、496  
 であり、更に好適な化合物は例示化合物番号

7、8、11、12、39、40、54、55、57、  
 58、63、64、66、85、104、112、12  
 2、130、131、132、161、170、17  
 6、177、185、189、219、226、22  
 7、238、251、258、328、332、35  
 0、351、402、403、405、420、42  
 1、427、428、431、433、454、465  
 であり、更に好適な化合物は例示化合物番号

7、8、11、39、40、57、58、63、64、  
 66、85、161、176、177、185、25  
 1、258、402、403、405、420、42  
 7、428、454、465  
 であり、更に好適な化合物は例示化合物番号

7、8、11、39、40、57、58、63、64、  
 85、402、403、420、427  
 である。

【0100】表-2に於いて好適な化合物は例示化合物番号

6、7、9、10、27、28、36、37、38、3  
 9、41、43、78、79、82、83、84、8

5、86、87、88、89、101、102、10  
 4、114、119、120、121、137、15  
 0、154、155、156、176、180、18  
 1、182、199、203、204、215、22  
 3、225、226、232、235、236、24  
 4、245、246、247、260、261、26  
 5、266、267、268、281、282、30  
 3、304、306、307、318、319、32  
 4、325、349、350、354、355、36  
 9、370、373、374

であり、更に好適な化合物は例示化合物番号

6、7、10、27、28、37、38、39、41、  
 43、79、85、88、89、102、104、11  
 4、121、150、156、182、204、24  
 4、247、261、266、267、268、28  
 2、303、304、306、307、318、31  
 9、324、325、355、370、373、374

であり、更に好適な化合物は例示化合物番号

6、7、10、27、28、37、38、39、41、  
 43、102、114、121、261、267、26  
 8、303、304、306、319、325、355

であり、更に好適な化合物は例示化合物番号

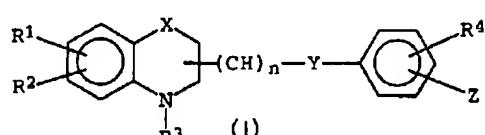
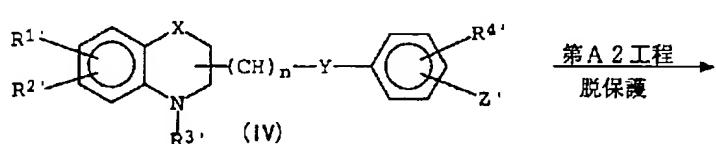
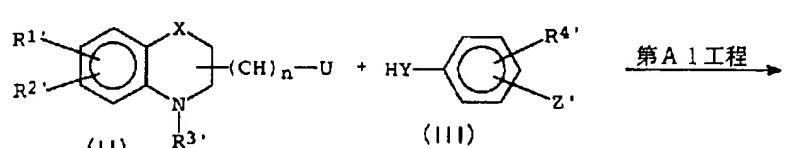
6、7、10、27、28、38、39、43、30  
 3、319、325、である。

【0101】本発明の前記一般式(I)を有する化合物は、以下のA法乃至B法に従って容易に製造できる。

【0102】**«A法»**

【0103】

【化12】



【0104】上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、YおよびZは、前述したものと同意義を示す。

【0105】R<sup>1'</sup>はR<sup>1</sup>、保護されたアミノ基、または保護された水酸基を示す。

【0106】R<sup>2'</sup>はR<sup>2</sup>、保護されたアミノ基、または保護された水酸基を示す。

【0107】R<sup>4'</sup>はR<sup>4</sup>、保護されたアミノ基、または保護された水酸基を示す。

【0108】 $R^{3'}$  は、 $R^3$  またはイミノ基の保護基を示す。

【0109】Uは水酸基、ハロゲン原子（好適には塩素原子、臭素原子、沃素原子）または基ー $OSO_2$ ー $R^6$ （基中、 $R^6$  はメチル、エチルのような炭素数1乃至6個を有するアルキル基、トリフルオロメチルのようなハロゲン原子と炭素数1乃至6個からなるハロゲン化アルキル基、フェニル、p-トリル、p-ニトロフェニル、p-ブロモフェニルのような置換分として炭素数6乃至10個を有するアリール基）を示す。

【0110】ZはZ<sub>a</sub>、Z<sub>b</sub>、Z<sub>c</sub>またはZ<sub>d</sub>を示す。

【0111】Z'はZ<sub>a</sub>、Z<sub>b</sub>、Z<sub>c</sub>およびZ<sub>d</sub>において、これらの基に含まれる基ーNHーがトリフェニルメチル基（以下、トリル基と略す）で保護された基（即ち、>NCP<sub>h</sub><sub>3</sub>）を示す。

【0112】A法は前記一般式（I）を有する化合物を製造する方法である。

#### 【0113】第A1工程

第A1工程は前記一般式（IV）を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式（I I）を有する化合物と前記一般式（I I I）を有する化合物とを反応させることによって達成される。

【0114】Uが水酸基である場合は、通常の光延反応 [O. Mitunobu, シンセシス (Synthesis), 1 頁 (1981年)] に準じた反応に付すことによって行われる。反応は通常溶剤の存在下でアゾ化合物類とホスフィン類とを接触させることによって達成される。反応試薬のアゾ化合物類としてはアゾジカルボン酸ジエチル、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどが用いられる。ホスフィン類としてはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが用いられる。

【0115】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えない限り特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類；アセトン、2-ブタノンのようなケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；またはこれらの溶剤の混合物が好適に用いられ、好適にはエーテル類、アミド類、ケトン類、スルホキシド類である。

【0116】反応温度は10°C乃至100°Cで行われ、好適には20°C乃至80°Cで行われる。

【0117】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常1時間乃至3日間であり、好適には5時間乃至3日間である。

【0118】Uがハロゲン原子または基ー $OSO_2$ ー $R$

<sup>6</sup> である場合には、不活性溶剤中、塩基の存在下で反応させることにより達成される。

【0119】使用される塩基としては、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；ブチルリチウム、メチルリチウムのようなアルキルリチウム類、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなリチウムアミド類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素化物；1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンのような三級アミンであり、好適にはアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属アルコキシドである。

【0120】反応に使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類；アセトン、2-ブタノンのようなケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；またはこれらの溶剤の混合物が好適に用いられ、好適にはエーテル類、アミド類、ケトン類、スルホキシド類である。

【0121】本反応をベンジルトリエチルアンモニウムヨーダイド、テトラブチルアンモニウムヨーダイドのような相間移動触媒の存在下で行なう場合には、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物を用い水と塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素の二相系の溶剤中で行われる。

【0122】反応温度は-10°C乃至120°Cで行われ、好適には10°C乃至100°Cで行われる。

【0123】反応時間は使用される試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至16時間である。

#### 【0124】第A2工程

第A2工程は、前記一般式（I）を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式（IV）の保護基を除去することによって達成される。

【0125】(1)  $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$  および/または $R^{4'}$  が同一もしくは異なって保護された水酸基を示し、該基がアリールメチルオキシ基又はアリールメチルオキシカルボニルオキシ基である場合、あるいは $R^{3'}$  がイミノ基の

保護基を示し、該保護基がアリールメチル基またはアリールメチルオキシカルボニル基である場合、不活性溶剤中、接触還元触媒の存在下、一般式（IV）を有する化合物を、通常1乃至10気圧、好適には1乃至3気圧の水素と反応させることによって行われる。

【0126】反応に使用される溶剤としては、反応に影響を与えるなければ特に限定ではなく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類；酢酸のような脂肪酸類；水；またはこれらの混合溶剤が用いられる。

【0127】接触還元触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムなどをあげることができる。

【0128】反応温度は0°C乃至120°Cで行われ、好適には20°C乃至80°Cで行われる。

【0129】反応時間は反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至48時間であり、好適には1乃至24時間である。

【0130】(2) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>4</sup>が同一もしくは異なって保護された水酸基を示し、該基がメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基又はテトラヒドロピラニルオキシ基のような環状エーテル基で保護された水酸基である場合には、例えば不活性溶剤中、一般式（IV）を有する化合物を酸と反応させることにより達成される。

【0131】反応に使用される溶剤としては、反応に影響を与えるなければ特に限定ではなく、例えばヘキサン、ベンゼンのような炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；またはこれらの溶剤の混合溶剤であり、好適にはエステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類が用いられる。

【0132】本反応に用いられる酸としては、例えば塩化水素、硝酸、塩酸、硫酸のような無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、メタノスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸；三弗化ホウ素、三弗化ホウ素-エーテルコンプレックスのようなルイス酸；ダウエックス50Wのような強酸性陽イオン交換樹脂；などをあげることができる。好適には塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸が用いられる。

【0133】反応温度は-10°C乃至100°Cで行われ、好適には-5°C乃至50°Cで行われる。

【0134】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常5分間乃至48時間である。

【0135】(3) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>4</sup>が同一もしくは異なって保護された水酸基を示し、該基がシリルオキシ基である場合、有機または無機の弗化物で処理するか、あるいは酸で処理することにより保護基を容易に除去することができる。

【0136】弗化物としては、フッ素アニオンを生成する物であれば限定はないが、通常、有機または無機の弗化物が用いられ、例えば、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化テトラエチルアンモニウムのような有機弗化物；弗化水素、弗化カリウム、弗化セシウムのような無機弗化物；を挙げることができる。

【0137】反応溶剤としては、反応に影響を与えないものであれば特に限定ではなく、例えばヘキサン、ベンゼンのような炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル燐酸トリアミドのようなアミド類；水；またはこれらの混合溶剤をあげることができる。

【0138】反応温度は通常-20°C乃至100°Cで行われ、好適には-10°C乃至50°Cで行われる。

【0139】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常5分間乃至48時間であり、好適には15分間乃至24時間である。

【0140】酸を用いて保護基を除去する場合には、該酸としては、例えば、塩化水素、硝酸、塩酸、硫酸のような無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、メタノスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸；三弗化ホウ素、三弗化ホウ素-エーテルコンプレックス、リチウムテトラフルオロボレートのようなルイス酸；ダウエックス50Wのような強酸性陽イオン交換樹脂；などをあげることができる。好適には三弗化ホウ素-エーテルコンプレックス、リチウムテトラフルオロボレート、トリフルオロ酢酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸である。

【0141】本反応で用いる溶剤としては、反応に影響を与えないものであれば特に限定ではなく、例えばヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼンのような炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル燐酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；酢酸のような有

機酸；水；又はこれらの混合溶剤をあげることができ  
る。好適には炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化  
水素類、ニトリル類、有機酸類あるいはこれらの溶剤と  
水の混合溶剤である。

【0142】反応温度は0℃乃至100℃で行われ、好  
適には10℃乃至80℃で行われる。

【0143】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤など  
によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、  
好適には30分間乃至24時間である。

【0144】(4) Z'のトリチル基を除去する場合、  
またはR<sup>3</sup>がトリチル基を示し、このトリチル基を除去  
する場合、本工程は、溶剤の存在下または非存在下で蟻  
酸、酢酸、トリフルオロ酢酸トリフルオロメタンスルホ  
ン酸、塩酸、硫酸などのような酸と一般式(IV)を有  
する化合物とを反応させることによって行われる。

【0145】本反応において使用される溶剤としては、  
反応に影響を与えるなければ特に限定はなく、例えばベン  
ゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのよう  
な炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラ  
ヒドロフランのようエーテル類；メタノール、エタノ  
ール、イソプロパノールのアルコール類；ジメチ  
ルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ヘキサメチル  
燐酸トリアミドのアミド類；塩化メチレン、クロロ  
ホルム、1, 2-ジクロルエタンのハロゲン化炭  
化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのニ  
トリル類；蟻酸エチル、酢酸エチルのエステル  
類；水；又はこれらの混合溶剤をあげることができる。

【0146】反応温度は使用される酸によって異なる  
が、-10℃乃至120℃であり、好適には0℃乃至1  
00℃である。

【0147】反応時間は使用される酸、反応温度、溶剤  
などによって異なるが、通常10分間乃至24時間であ

り、好適には30分間乃至16時間である。

【0148】また、本工程は前記一般式(IV)を有する  
化合物に接触水素添加反応を行なうことによっても達  
成される。使用される触媒としては例えばパラジウム  
炭素、パラジウム黒、酸化白金、白金黒などをあげ  
ることができる。好適にはパラジウム炭素である。

【0149】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われ  
る。使用される溶剤としては、反応に影響を与えない  
れば特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシ  
レン、ヘキサン、ヘプタンの炭化水素類；ジエチル  
エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのエ  
ーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール  
のアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチ  
ルアセタミド、ヘキサメチル燐酸トリアミドのア  
ミド類；塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロ  
ルエタンのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル  
、プロピオニトリルのニトリル類；蟻酸エチ  
ル、酢酸エチルのエステル類；蟻酸、酢酸のカルボン  
酸類；水；又はこれらの混合溶剤が好適に用  
いられる。

【0150】反応温度は10℃乃至140℃であり、好  
適には20℃乃至100℃である。

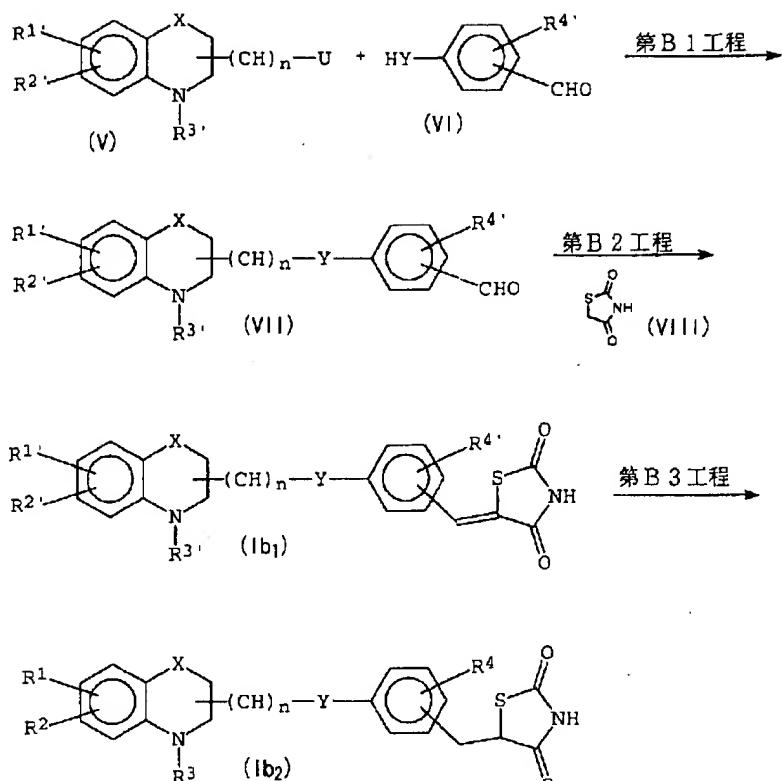
【0151】本反応においては、蟻酸、酢酸、トリフル  
オロ酢酸のカルボン酸；塩酸、硫酸の酸を加  
えることにより、反応が促進される場合がある。

【0152】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤など  
によって異なるが、通常30分間乃至3日間であり、好  
適には1時間乃至1日間である。

【0153】《B法》

【0154】

【化13】



【0155】上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、YおよびZは、前述したものと同意義を示す。

【0156】R<sup>1'</sup>はR<sup>1</sup>、保護されたアミノ基、または保護された水酸基を示す。

【0157】R<sup>2'</sup>はR<sup>2</sup>、保護されたアミノ基、または保護された水酸基を示す。

【0158】R<sup>4'</sup>はR<sup>4</sup>、保護されたアミノ基、または保護された水酸基を示す。

【0159】R<sup>3'</sup>は、R<sup>3</sup>またはイミノ基の保護基を示す。

【0160】B法は前記一般式(I)を有する化合物のうち、ZがZ<sub>a</sub>またはZ<sub>b</sub>で示される化合物、すなわち一般式(Ib<sub>1</sub>)または(Ib<sub>2</sub>)を有する化合物を製造する方法である。

#### 【0161】第B1工程

第B1工程は前記一般式(VI)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(V)を有する化合物と、前記一般式(VI)を有するフルオルベンツアルデヒド誘導体とを塩基の存在下に反応させることによって達成される。使用される塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブロトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；ブチルリチウム、メチルリチウムのようなアルキルリチウム類、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのよ

うなりチウムアミド類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素化物；1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンのような三級アミン類をあげることができる。好適にはアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属アルコキシドである。

【0162】反応に使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；またはこれらの溶剤の混合物が好適に用いられ、好適にはエーテル類、アミド類、ケトン類、スルホキシド類である。

【0163】本反応をベンジルトリエチルアンモニウムヨーダイド、テトラブチルアンモニウムヨーダイドのような相間移動触媒の存在下で行なう場合には、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物を用い水と塩化メチレン、クロロホルムのようなハログン化炭化水素の二相系の溶剤中で行われる。

【0164】反応温度は-10°C乃至120°Cで行わ

れ、好適には10℃乃至100℃で行われる。

【0165】反応時間は使用される試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至16時間である。

#### 【0166】第B2工程

第B2工程は前記一般式(Ib<sub>1</sub>)を有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(VII)を有する化合物と2,4-チアゾリジンジオン(VIII)との縮合反応により達成される。

【0167】反応は触媒の存在下または非存在下で行われる。反応を触媒の存在下で行う場合には、使用する触媒としては、例えばピペリジン、ピリジンのような有機アミン類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのようなアルカリ金属の酢酸塩；ピペリジニウムアセテート、ピペリジニウムベンゾエートのような有機アミンの塩などをあげることができる。

【0168】反応は通常溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ヘキサメチル磷酸トリアミドのようなアミド類；蟻酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類；水；又はこれらの混合溶剤が好適に用いられる。特に好適には、アルコール類、有機酸類、これらの溶剤の混合物、あるいはこれらの溶剤と水との混合溶剤が使用される。

【0173】反応は通常、水素常圧下ないし加圧下に行われ、好適には常圧乃至30気圧でおこなわれる。

【0174】反応温度は反応条件によって異なるが、0℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。

【0175】反応時間は使用される水素圧、反応温度、触媒、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至3日間であり、好適には30分間乃至24時間である。

【0176】(脱保護工程) R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>および/またはR<sup>4'</sup>が同一または異なって保護されたアミノ基または保護された水酸基を示す場合、第A2工程にしたがって処理することにより保護基を除去することができる。(ただし、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>および/またはR<sup>4'</sup>が同一または異なって保護された水酸基を示し、該基がアリールメチルオキシ基、アリールメチルオキシカルボニルオキシ基である場合、これらの水酸基の保護基は上述の第B3工程の水素添加と同時に除去され得る。)

R<sup>3'</sup>がイミノ基の保護基を示し、該基を除去する場合、前記第A2工程にしたがって保護基を除去することができる。(ただし、R<sup>3'</sup>がイミノ基の保護基を示し、該基がアリールメチル基またはアリールメチルオキシカルボニル基である場合、これらの保護基は上述の第B3工程の水素添加と同時に除去され得る。) 前記各工程で得られた目的化合物は、反応終了後、必要に応じて常法により、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿法などによって精製することができる。例えば、反応混合物に適当な溶剤を加えて抽出し、抽出液から溶剤を留去する。得られた残留物をシリカゲルなどを用いたカラムクロマトグラフィーに付すことによって精製し目的物を純品として得ることができる。

#### 【0177】

【作用】本発明の前記一般式(I)を有する化合物、またはその塩は、血糖低下作用、肥満改善作用、耐糖能不全改善作用、肝臓での糖新生抑制作用、脂質低下作用、アルドース還元酵素阻害作用を有し、高血糖症、肥満症、高脂血症、糖尿病合併症例えは網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患、動脈硬化症、更に肥満性高血圧症、骨粗鬆症などの予防薬および/または治療薬として有用である。

【0178】本発明の前記一般式(I)を有する化合物

#### 【0170】第B3工程

この工程は前記一般式(Ib<sub>1</sub>)を有する化合物を触媒の存在下に水素添加し、前記一般式(Ib<sub>2</sub>)を有する化合物とする工程である。

【0171】使用される触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒であり、好適にはパラジウム-炭素である。

【0172】本反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシ

は種々の形態で投与される。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下）、点滴剤、座剤等による非経口投与をあげることができる。これらの各種製剤は、定法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。その投与量は、症状、年齢、体重、投与方法および剤型等によって異なるが、通常は成人に対して1日あたり0.01mgから2000mgを投与することができる。

#### 【0179】

【実施例】次に実施例および参考例をあげて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0180】実施例1

5-[4-[(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン塩酸塩（例示化合物番号表1の208）

##### （a）縮合工程

3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-t-ブトキシカルボニル-2H-1, 4-ベンゾチアジン0.900g、5-[4-ヒドロキシベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン1.49gおよび、トリフェニルホスフィン0.920gを塩化メチレン20mlに溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾジカルボキシレート0.616gの塩化メチレン（10ml）溶液をゆっくり滴下した。これを室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を少量の酢酸エチルに溶解し、順次、水及び食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、溶剤を減圧下に留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1）に付して精製すると、無色固体の5-[4-[(3,4-ジヒドロ-4-t-ブトキシカルボニル-2H-1,4-ベンゾチアジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン1.72gが得られた。

【0181】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル；（ $\delta$  ppm）

重クロロホルム中、テトラメチルシラン（以下、TMSと略す。）を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル（270MHz）は以下の通りであった。1.49（9H, s）、2.9-3.1（1H, m）、3.2-3.5（2H, m）、3.8-4.4（5H, m）、6.55-7.6（23H, m）。

##### 【0182】（b）脱保護工程

上記5-[4-[(3,4-ジヒドロ-4-t-ブトキ

シカルボニル-2H-1, 4-ベンゾチアジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン1.72gをジオキサン10mlに溶解し、室温攪拌下で4N-塩化水素-ジオキサン溶液10mlを加え30分間静置した。反応終了後、反応混合物から溶剤を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=19:1）に付して精製すると、無色固体の5-[4-[(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン1.08gが得られた。

【0183】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル；（ $\delta$  ppm）

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル（270MHz）は以下の通りであった。

【0184】3.07（1H, d d,  $J=8.9$ および14.0Hz）、3.3-3.45（2H, m）、3.7-3.8（1H, m）、3.8-3.95（1H, m）、4.05-4.2（2H, m）、4.37（1H, d d,  $J=3.9$ および8.9Hz）、6.65-6.9（4H, m）、7.05-7.5（19H, m）。

【0185】上記の5-[4-[(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン1.08gを、酢酸32mlおよび水8mlの混合溶液に溶解し50℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物から溶剤を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=20:1）に付して精製すると無色固体の粗生成物0.530gが得られた。これを酢酸エチル約10mlに溶解し4N-塩化水素-ジオキサン溶液0.37mlを加えると、無色の固体が析出した。この固体を濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、融点80℃乃至83℃を有する無色粉末の標記化合物0.410gが得られた。

【0186】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル；（ $\delta$  ppm）

重ジメチルスルホキシド中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル（270MHz）は以下の通りであった。

【0187】3.07（1H, d d,  $J=8.6$ および14.5Hz）、3.30（1H, d d,  $J=4.6$ および14.5Hz）、3.5-3.75（3H, m）、4.0-4.25（2H, m）、4.87（1H, d d,  $J=4.6$ および8.6Hz）、6.84（2H, d,  $J=8.6$ Hz）、6.85-6.95（1H, m）、7.05-7.15（1H, m）、7.14（2

H、d、J = 8. 6 Hz)、7. 2-7. 3 (1H, m)、7. 45-7. 55 (1H, m)。

【0188】実施例2

5-[4-[(3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン-3-イル)メトキシ]ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオン塩酸塩(例示化合物番号 表2の100)

(a) 縮合工程

3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシメチル-4メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 0. 670 g、5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 80 g およびトリフェニルホスフィン 1. 00 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾジカルボキシレート 0. 660 g の塩化メチレン (10 ml) 溶液をゆっくり滴下し、実施例1と同様に反応、後処理を行つて残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付して精製すると、無色固体の5-[4-[(3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン-3-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 57 g が得られた。

【0189】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0190】2. 9-3. 2 (3H, m)、3. 10 (3H, s)、3. 3-3. 5 (1H, m)、3. 95-4. 1 (2H, m)、4. 2-4. 4 (2H, m)、6. 6-6. 75 (2H, m)、6. 8-6. 9 (2H, m)、7. 0-7. 5 (19H, m)。

【0191】(b) 脱保護工程

上記の5-[4-[(3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン-3-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 57 g を80%酢酸水 50 ml に溶解し50°Cで2時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付して精製して無色の固体 0. 650 g を得た。これを酢酸エチル約20 ml に溶解し4N-塩化水素-ジオキサン溶液 0. 41 ml を加えると、無色の固体が析出した。これを濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、融点71°C乃至75°Cを有する標記化合物 0. 170 g が得られた。

【0192】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであ

った。

【0193】3. 0-3. 2 (1H, m)、3. 18 (3H, s)、3. 3-3. 6 (3H, m)、4. 05-4. 5 (3H, m)、4. 46 (1H, dd, J=3. 9および9. 2 Hz)、6. 89 (2H, d, J=8. 2 Hz)、7. 0-7. 25 (5H, m)、7. 51 (1H, d, J=8. 3 Hz)。

【0194】実施例3

5-[4-[(3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオン塩酸塩(例示化合物番号 表1の158)

(a) 縮合工程

3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 0. 580 g、5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 50 g およびトリフェニルホスフィン 0. 900 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾジカルボキシレート 0. 660 g の塩化メチレン (10 ml) 溶液をゆっくり滴下し、実施例1と同様に反応、後処理を行つて残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン)に付して精製すると、無色固体の5-[4-[(3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 59 g が得られた。

【0195】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0196】2. 80 (3H, s)、3. 0-3. 1 (1H, m)、3. 3-3. 5 (2H, m)、3. 7-3. 9 (2H, m)、4. 09 (2H, d, J=6. 4 Hz)、4. 3-4. 45 (1H, m)、6. 55-6. 9 (4H, m)、7. 0-7. 45 (19H, m)。

【0197】(b) 脱保護工程

上記5-[4-[(3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 59 g を80%酢酸水 50 ml に溶解し50°Cで1時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)に付して精製して無色の固体 0. 630 g を得た。これを酢酸エチル約20 ml に溶解し4N-塩化水素-ジオキサン溶液 0. 40 ml を加えると、無色の固体が析出した。これを濾取して、少量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、融点72

℃乃至77℃を有する標記化合物 0.427g が得られた。

【0198】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重ジメチルスルホキシド中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270MHz) は以下の通りであった。

【0199】 2.75 (3H, s)、3.0-3.4 (3H, m)、3.5-3.8 (2H, m)、4.0-4.3 (2H, m)、4.8-4.95 (1H, m)、6.6-6.9 (4H, m)、7.0-7.5 (4H, m)。

【0200】 実施例4

5-[4-[(3,4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン塩酸塩 (例示化合物番号 表1の1)

(a) 総合工程

3,4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン 170mg、5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチル-2,4-チアゾリジンジオン 464mg およびトリフェニルホスフィン 274mg を塩化メチレン 10ml に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾカルボキシレート 181mg の塩化メチレン (5ml) 溶液をゆっくり滴下し、実施例1と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン:アセトニトリル=40:1) に付して精製すると、無色固体の 5-[4-[(3,4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2,4-チアゾリジンジオン 250mg が得られた。

【0201】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270MHz) は以下の通りであった。

【0202】 2.90 および 2.92 (計3H、各s)、3.0-3.15 (1H, m)、3.2-3.3 (1H, m)、3.35-3.45 (2H, m)、4.05-4.3 (2H, m)、4.3-4.4 (1H, m)、4.55-4.7 (1H, m)、6.70 (2H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ )、6.8-6.9 (4H, m)、7.0-7.45 (17H, m)。

【0203】 (b) 脱保護工程

上記の 5-[4-[(3,4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2,4-チアゾリジンジオン 250mg を 80%酢酸水 20ml に溶解し 50℃で 2 時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留

去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) に付して精製して無色の固体 90mg を得た。これを酢酸エチル約 2ml に溶解し 4N-塩化水素-ジオキサン溶液 0.06ml を加えると、無色の固体が析出した。これを濾取し、少量の酢酸エチルで洗净し、乾燥すると、融点 107℃乃至 110℃を有する無色固体の標記化合物 53mg が得られた。

【0204】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重ジメチルスルホキシド中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270MHz) は以下の通りであった。

【0205】 2.84 (3H, s)、3.07 (1H, dd,  $J=8.9$  および  $14.1\text{ Hz}$ )、3.17 (1H, dd,  $J=7.5$  および  $11.7\text{ Hz}$ )、3.30 (1H, dd,  $J=4.3$  および  $14.1\text{ Hz}$ )、3.3-3.45 (1H, m)、4.15 (2H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ )、4.5-4.6 (1H, m)、4.88 (1H, dd,  $J=4.3$  および  $8.9\text{ Hz}$ )、6.55-6.75 (4H, m)、6.93 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )、7.17 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

【0206】 実施例5

5-[4-[(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン塩酸塩 (例示化合物番号表1の108)

3,4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-t-ブトキシカルボニル-2H-1,4-ベンゾオキサジン 1.33g、5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチル-2,4-チアゾリジンジオン 2.33g、トリフェニルホスフィン 1.45g、ジエチルアゾカルボキシレート 0.951g および塩化メチレン 60ml を用いて実施例1と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) に付して精製すると、無色固体の 5-[4-[(3,4-ジヒドロ-4-t-ブトキシカルボニル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-4-トリフェニルメチル-2,4-チアゾリジンジオン 2.68g が得られた。

【0207】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270MHz) は以下の通りであった。

【0208】 1.48 (9H, s)、3.05 (1H, dd,  $J=9.2$  および  $13.9\text{ Hz}$ )、3.43 (1H, dd,  $J=4.0$  および  $13.9\text{ Hz}$ )、3.6-

3. 85 (1H, m)、4. 0-4. 25 (3H, m)、4. 37 (1H, dd, J=4. 0および9. 2 Hz)、4. 5-4. 65 (1H, m)、6. 85 (2H, d, J=8. 6 Hz)、6. 91 (2H, d, J=7. 9 Hz)、6. 95-7. 05 (1H, m)、7. 1-7. 4 (17H, m)、7. 7-7. 85 (1H, m)。

【0209】(b) 脱保護工程

上記5-[4-[ (3, 4-ジヒドロ-4-*t*-ブトキシカルボニル-2H-1, 4-ベンゾチアジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 2. 60g をジオキサン 10m1 に溶解し室温で攪拌しながら 4N-塩化水素-ジオキサン溶液 10m1 を加えた。30分静置した後、溶剤を減圧下で留去すると固体が得られた。

【0210】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0211】3. 07 (1H, dd, J=8. 6および14. 2 Hz)、3. 35-3. 55 (2H, m)、3. 6-3. 7 (1H, m)、4. 1-4. 3 (2H, m)、4. 36 (1H, dd, J=4. 0および8. 6 Hz)、4. 6-4. 7 (1H, m)、6. 75-7. 0 (5H, m)、7. 05-7. 4 (18H, m)。

【0212】上記の5-[4-[ (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオンを 80% 酢酸水 40m1 に溶解し、50°Cで1時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) に付して精製して無色の固体 0. 620g を得た。これを酢酸エチル約 10m1 に溶解し、4N-塩化水素-ジオキサン溶液 0. 46m1 を加えると、無色の固体が析出した。これを濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、融点 102°C 乃至 104°C を有する無色粉末の標記化合物 0. 260g が得られた。

【0213】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重ジメチルスルホキシド中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0214】3. 08 (1H, dd, J=8. 9および14. 1 Hz)、3. 2-3. 4 (2H, m)、3. 55-3. 65 (1H, m)、4. 22 (2H, d, J=4. 8 Hz)、4. 45-4. 6 (1H, m)、4. 88 (1H, dd, J=4. 3および8. 9 Hz)、6. 75-7. 0 (4H, m)、6. 94 (2H, d, J=8. 5 Hz)、7. 18 (2H, d, J=8. 5 Hz)。

【0215】実施例 6

5-[4-[ (6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -2, 4-チアゾリジンジオン (例示化合物番号 表1の7)

(a) 縮合工程

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-0. 920g、5-[4-ヒドロキシベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 2. 20g および、トリフェニルホスフィン 1. 30g を塩化メチレン 40m1 に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾジカルボキシレート 0. 885g の塩化メチレン (10m1) 溶液をゆっくり滴下し、実施例 1 と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) に付して精製すると、無色固体の5-[4-[ (6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 70g が得られた。

【0216】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0217】2. 88 (3H, s)、3. 08 (1H, dd, J=8. 9および14. 1 Hz)、3. 26 (1H, dd, J=6. 7および11. 6 Hz)、3. 3-3. 5 (2H, m)、4. 0-4. 3 (2H, m)、4. 37 (1H, dd, J=3. 9および8. 9 Hz)、4. 5-4. 65 (1H, m)、6. 62 (1H, d, J=8. 6 Hz)、6. 63 (1H, s)、6. 73 (1H, d, J=8. 6 Hz)、6. 86 (2H, d, J=8. 3 Hz)、7. 05-7. 4 (17H, m)。

【0218】(b) 脱保護工程

上記の5-[4-[ (6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 70g を 80% 酢酸水 100m1 に加え 50°C で 1. 5 時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) に付して精製して無色固体を得た。これを少量の酢酸エチルに加熱溶解し、冷却すると結晶が析出した。これを濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、融点 177°C 乃至 180°C を有する無色結晶状粉末の標記化合物

0. 240 g が得られた。

【0219】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重ジメチルスルホキシド中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0220】 2. 86 (3H, s)、3. 07 (1H, dd,  $J = 8. 9$  および 14. 1 Hz)、3. 20 (1H, dd,  $J = 7. 7$  および 11. 9 Hz)、3. 35 (1H, dd,  $J = 4. 4$  および 14. 1 Hz)、3. 35-3. 45 (1H, m)、4. 15 (2H, d,  $J = 5. 0$  Hz)、4. 45-4. 6 (1H, m)、4. 88 (1H, dd,  $J = 4. 4$  および 8. 9 Hz)、6. 5-6. 8 (3H, m)、6. 93 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz)、7. 17 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz)。

#### 【0221】 実施例 7

5-[4-[(6-t-ブチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオン (例示化合物番号 表1の26)

##### (a) 総合工程

6-t-ブチル-3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 0. 900 g、5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 80 g および トリフェニルホスフィン 1. 10 g を塩化メチレン 40 mL に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾカルボキシレート 0. 775 g の塩化メチレン (10 mL) 溶液をゆっくり滴下し、実施例 1 と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) に付して精製すると、無色固体の 5-[4-[(6-t-ブチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 0. 870 g が得られた。

【0222】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0223】 1. 30 (9H, s)、2. 90 および 2. 91 (合計 3H, 各々 s)、3. 07 (1H, dd,  $J = 8. 6$  および 14. 2 Hz)、3. 23 (1H, dd,  $J = 6. 6$  および 11. 9 Hz)、3. 35-3. 50 (2H, m)、4. 0-4. 25 (2H, m)、4. 37 (1H, dd,  $J = 4. 0$  および 8. 6 Hz)、4. 55-4. 7 (1H, m)、6. 65-6. 8 (3H, m)、6. 86 (2H, d,  $J = 8. 6$

Hz)、7. 12 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz)、7. 15-7. 4 (15H, m)。

【0224】 (b) 脱保護工程

上記の 5-[4-[(6-t-ブチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 0. 870 g を 80% 酢酸水 40 mL に加え 50°C で 1 時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) に付して精製して無色固体を得た。これを少量の酢酸エチルに加熱溶解し、冷却すると結晶が析出した。これを濾取り、少量の酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、乾燥すると、融点 153°C 乃至 155°C を有する無色結晶状の標記化合物 0. 370 g が得られた。

【0225】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0226】 1. 30 (9H, s)、2. 92 (3H, s)、3. 12 (1H, dd,  $J = 9. 3$  および 14. 2 Hz)、3. 23 (1H, dd,  $J = 6. 7$  および 11. 6 Hz)、3. 38 (1H, dd,  $J = 2. 7$  および 11. 6 Hz)、3. 45 (1H, dd,  $J = 3. 9$  および 14. 2)、4. 08 (1H, dd,  $J = 6. 7$  および 9. 6 Hz)、4. 20 (1H, dd,  $J = 4. 9$  および 9. 6 Hz)、4. 51 (1H, dd,  $J = 3. 9$  および 9. 3 Hz)、4. 55-4. 7 (1H, m)、6. 65-6. 8 (3H, m)、6. 89 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz)、7. 15 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz)。

【0227】 実施例 8

5-[4-[(6-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン (例示化合物番号 表1の19)

##### (a) 総合工程

6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 0. 900 g、5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 2. 20 g および トリフェニルホスフィン 1. 40 g を塩化メチレン 50 mL に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾカルボキシレート 0. 880 g の塩化メチレン (10 mL) 溶液をゆっくり滴下し、実施例 1 と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) に付して精製すると、無色固体の 5-[4-[(6-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 0. 870 g が得られた。

4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 470 g が得られた。

【0228】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0229】2. 27 (3H, s)、2. 87 (3H, s)、3. 07 (1H, dd,  $J = 8. 9$  および 14. 1 Hz)、3. 22 (1H, dd,  $J = 6. 6$  および 1. 5 Hz)、3. 3-3. 5 (2H, m)、4. 0-4. 15 (1H, m)、4. 15-4. 3 (1H, m)、4. 37 (1H, dd,  $J = 3. 9$  および 8. 9 Hz)、4. 5-4. 7 (1H, m)、6. 49 (1H, d,  $J = 7. 7$  Hz)、6. 51 (1H, s)、6. 73 (1H, d,  $J = 7. 7$  Hz)、6. 86 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz)、7. 12 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz)、7. 1-7. 4 (15H, m)。

【0230】(b) 脱保護工程

上記の 5- [4- [(6-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 470 g を 80% 酢酸水 20 ml に加え 50°C で 1 時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) に付して精製して無色固体を得た。これを少量の酢酸エチルに加熱溶解し、冷却すると結晶が析出した。これを濾取し、少量の酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、乾燥すると、融点 156°C 乃至 159°C を有する無色結晶状の標記化合物 0. 716 g が得られた。

【0231】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0232】2. 27 (3H, s)、2. 89 (3H, s)、3. 11 (1H, dd,  $J = 9. 5$  および 14. 2 Hz)、3. 23 (1H, dd,  $J = 6. 6$  および 1. 3 Hz)、3. 37 (1H, dd,  $J = 2. 6$  および 11. 3 Hz)、3. 45 (1H, dd,  $J = 3. 9$  および 14. 2)、4. 08 (1H, dd,  $J = 6. 6$  および 9. 7 Hz)、4. 20 (1H, dd,  $J = 5. 0$  および 9. 7 Hz)、4. 50 (1H, dd,  $J = 3. 9$  および 9. 5 Hz)、4. 55-4. 65 (1H, m)、6. 49 (1H, d,  $J = 7. 8$  Hz)、6. 51 (1H, s)、6. 72 (1H, d,  $J = 7. 8$  Hz)、6. 89 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz)、7. 15 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz)。

【0233】実施例 9

5- [4- [(7-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -2, 4-チアゾリジンジオン塩酸塩 (例示化合物番号 表1の20)

(a) 縮合工程

7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1. 40 g、5- (4-ヒドロキシベンジル) -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 3. 40 g およびトリフェニルホスフィン 2. 10 g を塩化メチレン 70 ml に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアソジカルボキシレート 1. 44 g の塩化メチレン (20 ml) 溶液をゆっくり滴下し、実施例 1 と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) に付して精製すると、無色固体の 5- [4- [(7-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 4. 53 g が得られた。

【0234】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル; ( $\delta$  ppm)

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0235】2. 23 (3H, s)、2. 85 (3H, s)、3. 07 (1H, dd,  $J = 8. 9$  および 14. 0 Hz)、3. 18 (1H, dd,  $J = 6. 6$  および 1. 6 Hz)、3. 3-3. 5 (2H, m)、4. 0-4. 15 (1H, m)、4. 15-4. 3 (1H, m)、4. 37 (1H, dd,  $J = 3. 9$  および 8. 9 Hz)、4. 55-4. 7 (1H, m)、6. 61 (1H, d,  $J = 8. 7$  Hz)、6. 67 (1H, s)、6. 86 (2H, d,  $J = 8. 5$  Hz)、7. 05-7. 4 (18H, m)。

【0236】(b) 脱保護工程

上記の 5- [4- [(7-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 4. 53 g を 80% 酢酸水 50 ml に加え 50°C で 1. 5 時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) に付して精製して無色固体 0. 910 g を得た。これを少量の酢酸エチルに溶解し、4N-塩化水素-ジオキサン溶液 0. 60 ml を加えると、無色の固体が析出した。これを濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、融点 145°C 乃至 150°C を有する無色粉末の標記化合物 0. 816 g が得られた。

【0237】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル； ( $\delta$  ppm)

重ジメチルスルホキシド中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0238】 2. 17 (3H, s)、2. 88 (3H, s)、3. 08 (1H, dd,  $J = 8.8$  および 14.1 Hz)、3. 20 (1H, dd,  $J = 8.1$  および 1.9 Hz)、3. 31 (1H, dd,  $J = 4.3$  および 14.1 Hz)、3. 35-3. 5 (1H, m)、4. 18 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz)、4. 55-4. 7 (1H, m)、4. 88 (1H, dd,  $J = 4.3$  および 8.9 Hz)、6. 63 (1H, s)、6. 66 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz)、6. 79 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz)、6. 93 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz)、7. 18 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz)。

#### 【0239】 実施例 10

5-[4-[(5-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -2, 4-チアゾリジンジオン塩酸塩 (例示化合物番号 表1の18)

##### (a) 縮合工程

5-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1.20 g、5-(4-ヒドロキシベンジル) -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 2.90 g および、トリフェニルホスフィン 1.80 g を塩化メチレン 60m1 に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾジカルボキシレート 1.22 g の塩化メチレン (10m1) 溶液をゆっくり滴下し、実施例 1 と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2) に付して精製すると、5-[4-[(5-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオンを含む無色の固体が得られた。(本段階で目的物は不純物を含んでいたが、これ以上精製せずに、そのまま脱保護工程に進んだ。)

##### (b) 脱保護工程

上記の 5-[4-[(5-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオンを含む混合物を 80% 酢酸水 50m1 に加え 50°C で 1 時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) に付して精製して無色固体 1.13 g を得た。これを少量の酢酸エチルに溶解し、4N-塩化水素-ジオキサン溶液 0.70m1 を加えると、無色の固体が析出した。これを濾

取り、少量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、融点 156°C 乃至 160°C を有する無色粉末の標記化合物 0.960 g が得られた。

【0240】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル； ( $\delta$  ppm)

重ジメチルスルホキシド中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0241】 2. 40 (3H, s)、2. 97 (3H, s)、3. 09 (1H, dd,  $J = 8.7$  および 14.1 Hz)、3. 2-3. 4 (2H, m)、3. 5-3. 6 (1H, m)、4. 2-4. 4 (2H, m)、4. 7-4. 8 (1H, m)、4. 89 (1H, dd,  $J = 4.3$  および 8.7 Hz)、6. 75-6. 9 (2H, m)、6. 96 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz)、7. 05 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz)、7. 19 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz)。

#### 【0242】 実施例 11

5-[4-[(6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-エチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -2, 4-チアゾリジンジオン (例示化合物番号 表1の241)

##### (a) 縮合工程

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-エチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1.10 g、5-(4-ヒドロキシベンジル) -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 2.20 g およびトリフェニルホスフィン 1.30 g を塩化メチレン 50m1 に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾジカルボキシレート 0.885 g の塩化メチレン (15m1) 溶液をゆっくり滴下し、実施例 1 と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン) に付して精製すると、無色固体の 5-[4-[(6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-エチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 2.00 g が得られた。

【0243】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0244】 1. 15 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz)、3. 07 (1H, dd,  $J = 8.8$  および 14.1 Hz)、3. 2-3. 5 (5H, m)、4. 0-4. 1 (1H, m)、4. 15-4. 25 (1H, m)、4. 37 (1H, dd,  $J = 4.0$  および 8.8 Hz)、4. 45-4. 6 (1H, m)、6. 5-6. 7 (2H, m)、6. 74 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz)、

6. 86 (2H, d, J = 8. 5 Hz)、7. 13 (2H, d, J = 8. 5 Hz)、7. 15-7. 4 (15H, m)。

【0245】(b) 脱保護工程

上記の5-[4-[6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-エチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 2.00gを酢酸 50m1に溶解し、水 3m1を加えて50°Cで1.5時間加熱攪拌した。溶剤を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付して精製して無色固体 0.970gを得た。これを酢酸エチル 10m1に溶解し少量のヘキサンを加えて静置すると結晶が析出した。これを濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、融点140°C乃至143°Cを有する無色結晶状粉末の標記化合物 0.680gが得られた。

【0246】1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重ジメチルスルホキシド中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0247】1. 06 (3H, t, J = 7. 0 Hz)、3. 04 (1H, dd, J = 9. 0 および 14. 1 Hz)、3. 2-3. 5 (5H, m)、4. 14 (2H, d, J = 4. 9 Hz)、4. 4-4. 5 (1H, m)、4. 83 (1H, dd, J = 4. 3 および 9. 0 Hz)、6. 45-6. 6 (1H, m)、6. 65-6. 75 (2H, m)、6. 93 (2H, d, J = 8. 6 Hz)、7. 16 (2H, d, J = 8. 6 Hz)。

【0248】実施例12

5-[4-[3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオン(例示化合物番号 表1の104)

(a) 縮合工程

3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン 500mg、5-[4-ヒドロキシベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 910mg および、トリフェニルホスフィン 600mgを塩化メチレン 20m1に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾカルボキシレート 409mgの塩化メチレン (10m1) 溶液をゆっくり滴下し、実施例1と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:アセトニトリル=20:1)に付して精製すると、無色固体の5-[4-[3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 3.00g およびトリフェニルホスフィン 2.00gを塩化メチレン 50m1に溶解し、氷

チアゾリジンジオン 4.97mgが得られた。

【0249】1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0250】3. 02 (3H, s)、3. 08 (1H, dd, J = 8. 9 および 14. 1 Hz)、3. 3-3. 55 (3H, m)、4. 1-4. 3 (2H, m)、4. 37 (1H, dd, J = 3. 9 および 8. 9 Hz)、4. 65-4. 75 (1H, m)、6. 85-6. 95 (3H, m)、7. 1-7. 4 (20H, m)、7. 55-7. 65 (2H, m)。

【0251】(b) 脱保護工程

上記の5-[4-[3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 4.85mgを95%酢酸水 20m1に溶解し50°Cで3時間加熱攪拌した。溶剤を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)に付して精製して無色固体を得た。これを少量の酢酸エチルとヘキサンの混合溶剤中で粉碎し、濾取、乾燥すると、融点189°C乃至191°Cを有する無色結晶状粉末の標記化合物 88.0mgが得られた。

【0252】1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重ジメチルスルホキシド中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0253】2. 98 (3H, s)、3. 08 (1H, dd, J = 8. 9 および 14. 1 Hz)、3. 3-3. 55 (3H, m)、4. 22 (2H, d, J = 5. 0 Hz)、4. 6-4. 75 (1H, m)、4. 88 (1H, dd, J = 4. 3 および 8. 9 Hz)、6. 9-7. 05 (3H, m)、7. 1-7. 3 (5H, m)、7. 5-7. 7 (2H, m)。

【0254】実施例13

5-[4-[3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4-メチル-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオン(例示化合物番号 表1の105)

(a) 縮合工程

3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン 1.76g、5-[4-ヒドロキシベンジル]-3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 3.00g およびトリフェニルホスフィン 2.00gを塩化メチレン 50m1に溶解し、氷

冷攪拌下にジエチルアゾジカルボキシレート 1. 44 g の塩化メチレン (20 ml) 溶液をゆっくり滴下し、実施例 1 と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン:アセトニトリル = 30:1) に付して精製すると、無色固体の 5-[4-[ (3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4-メチル-2H-ナフト [2, 3-b] -1, 4-オキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 26 g が得られた。

【0255】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0256】 1. 65-1. 85 (4H, m)、2. 55-2. 75 (4H, m)、2. 30 (3H, s)、3. 05 (1H, dd, J = 8. 8 および 14. 2 Hz)、3. 16 (1H, dd, J = 6. 5 および 11. 4 Hz)、3. 25-3. 45 (2H, m)、4. 0-4. 25 (2H, m)、4. 31 (1H, dd, J = 5. 1 および 8. 8 Hz)、4. 5-4. 65 (1H, m)、6. 37 (1H, s)、6. 53 (1H, s)、6. 84 (2H, d, J = 8. 4 Hz)、7. 0-7. 4 (17H, m)。

【0257】 (b) 脱保護工程

上記の 5-[4-[ (3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4-メチル-2H-ナフト [2, 3-b] -1, 4-オキサジン-2-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 26 g を 95% 酢酸水 20 ml に加え、50 °C で 2 時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) に付して無色固体を得た。これを少量の酢酸エチルとヘキサンの混合溶剤中で粉碎し、濾取、乾燥すると、融点 184 °C 乃至 187 °C を有する無色結晶状粉末の標記化合物 0. 518 g が得られた。

【0258】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重ジメチルスルホキシド中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0259】 1. 55-1. 75 (4H, m)、2. 4-2. 65 (4H, m)、2. 77 (3H, s)、3. 0-3. 15 (2H, m)、3. 2-3. 4 (2H, m)、4. 12 (2H, d, J = 5. 1 Hz)、4. 45-4. 55 (1H, m)、4. 87 (1H, dd, J = 4. 3 および 8. 9 Hz)、6. 38 (1H, s)、6. 39 (1H, s)、6. 92 (2H, d, J = 8. 5 Hz)、7. 16 (2H, d, J = 8. 5 Hz)。

【0260】 実施例 14

5-[4-[ (3, 4-ジヒドロ-6-クロロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-イル) メトキシ] ベンジル] -2, 4-チアゾリジンジオン (例示化合物番号 表 2 の 7)

(a) 縮合工程

3, 4-ジヒドロ-6-クロロ-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 0. 770 g、5-[4-ヒドロキシベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 1. 50 g および、トリフェニルホスフィン 1. 00 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルアゾジカルボキシレート 0. 685 g の塩化メチレン (10 ml) 溶液をゆっくり滴下し、実施例 1 と同様に反応、後処理を行って残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン) に付して精製すると、無色固体の 5-[4-[ (3, 4-ジヒドロ-6-クロロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 0. 810 g が得られた。

【0261】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0262】 3. 04 (3H, s)、3. 06 (1H, dd, J = 9. 0 および 14. 1 Hz)、3. 40 (1H, dd, J = 3. 9 および 14. 1 Hz)、3. 65-3. 75 (1H, m)、4. 0-4. 1 (1H, m)、4. 01 (2H, d, J = 7. 2 Hz)、4. 36 (1H, dd, J = 3. 9 および 9. 0 Hz)、4. 45 (1H, d, J = 10. 7 Hz)、6. 55-6. 75 (2H, m)、6. 7-6. 9 (3H, m)、7. 05-7. 4 (17H, m)。

【0263】 (b) 脱保護工程

上記の 5-[4-[ (3, 4-ジヒドロ-6-クロロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-イル) メトキシ] ベンジル] -3-トリフェニルメチル-2, 4-チアゾリジンジオン 0. 810 g を 90% 酢酸水 15 ml に加え 50 °C で 1 時間加熱攪拌した。溶剤を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) に付して精製して油状物を得た。これを少量の酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを加えて冷却すると結晶が析出した。これを濾取、乾燥すると、融点 55 °C 乃至 60 °C (軟化点) を有する無色粉末の標記化合物 0. 279 g が得られた。

【0264】 1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0265】3.04(3H, s)、3.11(1H, dd, J=9.3および14.2Hz)、3.43(1H, dd, J=4.0および14.2Hz)、3.6-3.75(1H, m)、4.0-4.15(1H, m)、4.02(2H, d, J=6.9Hz)、4.4-4.55(2H, m)、6.5-6.6(2H, m)、6.71(1H, d, J=9.0Hz)、6.83(2H, d, J=8.6Hz)、7.13(2H, d, J=8.6Hz)。

【0266】参考例1

3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-t-ブトキシカルボニル-2H-1, 4-ベンゾチアジン  
o-アミノチオフェノール 5.03gをテトラヒドロフラン 50mlに溶解し、氷冷攪拌下に水素化ナトリウム(55%鉱油分散) 1.80gを加え、15分攪拌した。これに、同温でクロルマロン酸ジエチル 8.19gのテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下して30分攪拌後、室温で更に30分攪拌し、反応液を減圧下で濃縮した。残渣に酢酸エチルと水を加えて振盪し、酢酸エチル層を分取した。この酢酸エチル層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧下で濃縮した。この抽出物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-2カルボン酸エチル 8.00gが得られた。

【0267】1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0268】1.23(3H, t, J=7.3Hz)、4.19(2H, q, J=7.3Hz)、4.43(1H, s)、6.6-6.8(2H, m)、7.1-7.25(2H, m)。

【0269】こうして得た3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-2カルボン酸エチル 2.00gをテトラヒドロフラン 15mlに溶解した。これを水素化リチウムアルミニウム 0.96gのテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液中に注意深く室温で滴下し30分攪拌した。これに、冷却下で硫酸ナトリウム10水和物を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、不溶物を濾去して濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=19:1)に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 0.4

10gが得られた。

【0270】次に、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 1.30gをアセトン 10mlに溶解し、これに、炭酸水素ナトリウム 0.900gおよび水 20mlを加えて攪拌した。これに氷冷下で、ジt-ブチルジカルボネイトのアセトン溶液(2.35g/10ml)を滴下して16時間室温で攪拌した。減圧下でアセトンを除去し、水溶液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて脱水して減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-t-ブトキシカルボニル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 0.900gが得られた。

【0271】1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0272】1.53(9H, s)、3.0-3.15(1H, m)、3.82(4H, t, J=約5Hz)、6.93(1H, t, J=約7Hz)、7.35(1H, t, J=約8Hz)、7.50(1H, d, J=約8Hz)、8.14(1H, d, J=約8Hz)。

【0273】参考例2

3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン

o-アミノフェノール 3.74gをN, N-ジメチルアセトアミド 30mlに溶解し、氷冷攪拌下にプロモピルビン酸メチルの塩化メチレン溶液(5.80g/50ml)を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、順次、水、食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下で濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)に付して精製すると、固体の2H-1, 4-ベンゾチアジン-3カルボン酸エチル 4.60gが得られた。

【0274】1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0275】1.30(3H, t, J=7.1Hz)、4.24(2H, q, J=7.1Hz)、5.87(2H, s)、6.38(1H, d, J=8.0Hz)、6.7-6.8(2H, m)、6.85-7.0(1H, m)。

【0276】次に、2H-1, 4-ベンゾチアジン-3

一カルボン酸エチル 3. 6 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解して、氷冷攪拌下に水素化ホウ素リチウム 0. 710 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液中に滴下した。これを室温で 30 分、50°C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、順次、水、食塩水で洗净し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、乾燥剤を滤去して、滤液を減圧下で濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2）に付して精製すると、油状の 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 2. 27 g が得られた。

【0277】次に、3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 2. 20 g を 50% アセトン水 40 ml に溶解し、トリエチルアミン 3. 4 ml を加え、次いでクロロ炭酸エチル 2. 6 ml を氷冷下でゆっくりと滴下した。室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、順次、水、食塩水で洗净し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、乾燥剤を滤去して、滤液を減圧下で濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）に付して精製すると、油状の 3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 2. 47 g が得られた。

【0278】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0279】1. 28 (3H, t,  $J = 7. 2\text{ Hz}$ )、2. 97 (1H, dd,  $J = 5. 0$  および 13. 0 Hz)、3. 35 (1H, dd,  $J = 5. 4$  および 13. 0 Hz)、3. 55-3. 75 (2H, m)、4. 1-4. 4 (2H, m)、4. 9-5. 1 (1H, m)、7. 0-7. 25 (3H, m)、7. 3-7. 45 (1H, m)。

【0280】次に、水素化リチウムアルミニウム 0. 700 g をテトラヒドロフラン 20 ml に加えて加熱還流した。これに前述の 3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 1. 47 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解した溶液を滴下した。30 分後、反応液を冷却し参考例 1 と同様に硫酸ナトリウム 10 水和物で処理を行って粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）に付して精製すると、油状の標記化合物 0. 670 g が得られた。

【0281】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核

磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0282】3. 03 (2H, d,  $J = 3. 2\text{ Hz}$ )、3. 06 (3H, s)、3. 75-4. 00 (3H, m)、6. 55-6. 75 (2H, m)、7. 0-7. 15 (2H, m)。

【0283】参考例 3

3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン

参考例 1 と同様にして得られた 3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 740 mg を 50% アセトン水 20 ml に溶解し、トリエチルアミン 0. 6 ml を加えて攪拌した。これに氷冷下、クロロ炭酸エチル 0. 43 ml をアセトン 3 ml に溶解した溶液をゆっくり滴下し、さらに 16 時間室温で攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムを用いて脱水して減圧濃縮した。この抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-エトキシカルボニル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 900 mg が得られた。

【0284】次に、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-エトキシカルボニル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 900 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、加熱還流下で水素化リチウムアルミニウム 400 mg のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に滴下した。更に 1 時間加熱還流し、反応液を冷却後、硫酸ナトリウム 10 水和物を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、不溶物を滤去して滤液を減圧下で濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2）に付して精製すると、油状の 3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン 580 mg が得られた。

【0285】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0286】2. 88 (3H, s)、3. 05-3. 15 (1H, m)、3. 74 (4H, d,  $J = \text{約} 5. 5\text{ Hz}$ )、6. 6-6. 75 (2H, m)、7. 2-7. 5 (2H, m)。

【0287】参考例 4

3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-*t*-ブトキシカルボニル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-*o*-アミノフェノール塩酸塩 5. 00 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷下で攪拌しながら水素化ナトリウム (5.5% 鉛油分散) 3. 00 g を加

え、15分攪拌した。これに、同温でクロルマロン酸ジエチル 6.98 g のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を滴下し、参考例1と同様に反応及び後処理を行つて抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン:アセトニトリル=9:1) に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2カルボン酸エチル 2.91 g が得られた。

【0288】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0289】1. 27 (3H, t,  $J$ =7.3 Hz), 4. 15-4. 4 (2H, m), 5. 21 (1H, s), 6. 8-6. 9 (1H, m), 6. 95-7. 15 (3H, m)。

【0290】次に、水素化リチウムアルミニウム 1.50 g をテトラヒドロフラン 20 ml 中に氷冷下に加え、3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2カルボン酸エチル 2.90 g のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を同温で滴下して、室温で2.5時間攪拌した。これを冷却し、硫酸ナトリウム 10 水和物を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、不溶物を濾去して濾液を減圧下で濃縮した。こうして得た濃縮物 1.5 g をアセトン 20 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 1.20 g および水 30 ml を加えて攪拌した。これに氷冷下で、ジt-ブチルジカーボネイトのアセトン溶液 (6.00 g/20 ml) を滴下して16時間室温で攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて抽出し、酢酸エチル層を分取した。この酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて脱水後、減圧下で濃縮した。この抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-t-ブトキカルボニル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1.33 g が得られた。

【0291】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0292】1. 54 (9H, s), 3. 63 (1H, dd,  $J$ =7.3および13.8 Hz), 3. 79 (2H, t,  $J$ =5.8 Hz), 4. 04 (1H, dd,  $J$ =2.7および13.8 Hz), 4. 25-4. 35 (1H, m), 6. 8-7. 1 (3H, m), 7. 6-7. 8 (1H, m)。

【0293】参考例5

### 3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン

参考例1と同様にして得られた3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 800 mg、トリエチルアミン 0.68 ml、クロル炭酸エチル 0.51 ml を 50%アセトン水 20 ml 中で参考例3と同様に反応、後処理、抽出を行つて抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシメチル-4-エトキシカルボニル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1.02 g が得られた。

【0294】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0295】1. 35 (3H, t,  $J$ =7.1 Hz), 3. 59 (1H, dd,  $J$ =7.9および13.6 Hz), 3. 75-3. 9 (2H, m), 4. 19 (1H, dd,  $J$ =2.6および13.6 Hz), 4. 2-4. 35 (1H, m), 4. 29 (2H, q,  $J$ =7.1 Hz), 6. 9-7. 1 (3H, m), 7. 65-7. 9 (1H, m)。

【0296】次に、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-エトキシカルボニル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 500 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム 2.40 mg のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に滴下した。室温で2.5時間攪拌し、反応液に硫酸ナトリウム 10 水和物を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、不溶物を濾去して濾液を減圧下で濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) に付して精製すると、油状の3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 170 mg が得られた。

【0297】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0298】2. 88 (3H, s), 3. 1-3. 3 (2H, m), 3. 8-3. 95 (2H, m), 4. 3-4. 4 (1H, s), 6. 6-6. 9 (4H, m)。

【0299】参考例6

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン  
2-アミノ-4-クロロフェノール 7.00 g、水素化ナトリウム (5.5%鉱油分散) 2.10 g およびク

ロルマロン酸ジエチル 10.0 g を用い、テトラヒドロフラン 100 ml 中で参考例 1 と同様に反応後、後処理、抽出を行って粗生成物を得た。これを酢酸エチルに溶解し、静置すると結晶が析出した。これを濾取すると、無色固体の 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 5.50 g が得られた。

【0300】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0301】1.16 (3H, t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ )、4.1-4.25 (2H, m)、5.49 (1H, s)、6.9-7.15 (3H, m)。

【0302】次に、6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 2.00 g および水素化リチウムアルミニウム 0.900 g を用いテトラヒドロフラン 30 ml 中で参考例 1 と同様に反応、後処理を行って粗精製物 1.46 g を得た。これを 50% (v/v) アセトン水 20 ml に溶解して、クロル炭酸エチル 2 ml およびトリエチルアミン 3 ml を用いて参考例 2 にしたがって N-エトキシカルボニル化した。反応液に酢酸エチルを加え、順次、水、食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下で濃縮した。この抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) に付して精製すると、6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1.42 g が得られた。

【0303】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0304】1.36 (3H, t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ )、3.54 (1H, dd,  $J = 8.5$  および 1.1 Hz)、3.75-3.95 (2H, m)、4.15-4.4 (4H, m)、6.84 (1H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ )、6.97 (1H, dd,  $J = 2.4$  および 8.7 Hz)、7.75-8.0 (1H, br)。

【0305】次に、6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1.42 g を加熱還流下、水素化リチウムアルミニウム 0.600 g を用いテトラヒドロフラン 50 ml 中で参考例 3 と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) に付して精製すると、6-ヒドロ-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 0.920 g が得られた。

【0306】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0307】2.87 (3H, s)、3.21 (2H, d,  $J = 5.3\text{ Hz}$ )、3.7-3.9 (2H, m)、4.2-4.4 (1H, m)、6.55-6.65 (1H, m)、6.62 (1H, s)、6.71 (1H, d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ )。

【0308】参考例 7

6-t-ブチル-3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-アミノ-4-t-ブチルフェノール 5.00 g、水素化ナトリウム (55% 鉱油分散) 1.40 g およびクロルマロン酸ジエチル 6.50 g を用い、テトラヒドロフラン 100 ml 中で参考例 1 と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: テトラヒドロフラン = 20:1) に付して精製すると、無色固体の 6-t-ブチル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 3.11 g が得られた。

【0309】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0310】1.1-1.4 (3H, m)、1.28 (9H, s)、4.1-4.45 (2H, m)、5.18 (1H, s)、6.80 (1H, d,  $J = 1.7\text{ Hz}$ )、6.9-7.1 (2H, m)。

【0311】次に、6-t-ブチル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 3.10 g と水素化リチウムアルミニウム 1.30 g を用いて、テトラヒドロフラン 7.0 ml 中で参考例 1 と同様に反応、後処理を行って、1.59 g の抽出物を得た。これを 50% (v/v) アセトン水 24 ml に溶解し、クロル炭酸エチル 1.00 ml、およびトリエチルアミン 1.50 ml で参考例 2 にしたがって N-エトキシカルボニル化した。反応液に酢酸エチルを加え、順次、水、食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下で濃縮した。この抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) に付して精製すると、6-t-ブチル-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 0.920 g が得られた。

ロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1.3gが得られた。

【0312】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0313】1. 30 (9H, s)、1. 35 (3H, t,  $J$  = 7. 2Hz)、3. 60 (1H, dd,  $J$  = 7. 8および13. 6Hz)、3. 7-3. 9 (2H, m)、4. 17 (1H, dd,  $J$  = 2. 7および13. 6Hz)、4. 2-4. 4 (3H, m)、6. 84 (1H, d,  $J$  = 8. 6Hz)、7. 05 (1H, dd,  $J$  = 2. 4および8. 6Hz)、7. 7-7. 9 (1H, br)。

【0314】次に、6-t-ブチル-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1. 34gを加熱還流下、水素化リチウムアルミニウム 0. 500gを用いてトライヒドロフラン 40ml中で参考例3と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。この抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-6-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1. 64gが得られた。これを50% (v/v) アセトン水 24mlに溶解し、クロル炭酸エチル 1. 30mlおよびトリエチルアミン 2. 00mlを用いて参考例2にしたがってN-エトキシカルボニル化した。反応液に酢酸エチルを加え、順次、水、食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下で濃縮した。この抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-6-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1. 75gが得られた。

【0315】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0316】1. 30 (9H, s)、2. 90 (3H, s)、3. 1-3. 3 (2H, m)、3. 7-3. 9 (2H, m)、4. 25-4. 4 (1H, m)、6. 6 5-6. 85 (2H, m)、6. 72 (1H, s)。

【0317】参考例8

3, 4-ジヒドロ-4, 6-ジメチル-2-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-アミノ-4-メチルフェノール 5. 00g、水素化ナトリウム(5.5%鉱油分散) 1. 80gおよびクロルマロン酸ジエチル 8. 43gを用いてトライヒドロフラン 70ml中で参考例1と同様に反応、後処理を行って粗生成物を得た。これを酢酸エチルに溶解しヘキサンを加えると結晶が析出した。これを濾取し、乾燥すると、無色固体の3, 4-ジヒドロ-6-メチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 5. 29gが得られた。

【0318】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重ジメチルスルホキシド中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0319】1. 16 (3H, t,  $J$  = 7. 1Hz)、2. 21 (3H, s)、4. 14 (2H, q,  $J$  = 7. 1Hz)、5. 36 (1H, s)、6. 7-6. 8 (1H, m)、6. 74 (1H, s)、6. 90 (1H, d,  $J$  = 8. 7Hz)。

【0320】次に、3, 4-ジヒドロ-6-メチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 5. 20gおよび水素化リチウムアルミニウム 2. 50gを用いて、トライヒドロフラン 150ml中で参考例1と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-6-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン1. 64gが得られた。これを50% (v/v) アセトン水 24mlに溶解し、クロル炭酸エチル 1. 30mlおよびトリエチルアミン 2. 00mlを用いて参考例2にしたがってN-エトキシカルボニル化した。反応液に酢酸エチルを加え、順次、水、食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下で濃縮した。この抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-6-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1. 75gが得られた。

【0321】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであった。

【0322】1. 34 (3H, t,  $J$  = 7. 0Hz)、2. 29 (3H, s)、3. 57 (1H, dd,  $J$  = 7. 9および13. 6Hz)、3. 75-3. 9 (2H, m)、4. 16 (1H, dd,  $J$  = 2. 8および13. 6Hz)、4. 2-4. 35 (3H, m)、6. 7 5-6. 9 (2H, m)、7. 55-7. 7 (1H, br)。

【0323】次に、3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-6-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1. 75gを加熱還流下、水素化リチウムアルミニウム 0. 800gを用いてトライヒドロフラン 40ml中で参考例3と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)に付して精製すると、標記化合物 0. 910gが得られた。

【0324】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した核磁気共鳴スペクトル(270MHz)は以下の通りであ

った。

【0325】 2. 26 (3H, s)、2. 87 (3H, s)、3. 1-3. 3 (2H, m)、3. 7-3. 9 (2H, m)、4. 25-4. 35 (1H, m)、6. 4-6. 5 (1H, m)、6. 50 (1H, s)、6. 70 (1H, d, J=7. 8 Hz)。

【0326】 参考例9

3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4, 5-ジメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン

2-アミノ-3-メチルフェノール 5. 00 g、水素化ナトリウム (5.5% 鉛油分散) 1. 80 g およびクロルマロン酸ジエチル 8. 43 g を用い、テトラヒドロフラン 70 ml 中で参考例1と同様に反応、後処理を行って、抽出物を得た。これに酢酸エチルを加えると結晶が析出した。これを濾取りし、乾燥すると、無色固体の 3, 4-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 5. 11 g が得られた。

【0327】 1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重ジメチルスルホキシド中、TMS を内部基準として測定した <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0328】 1. 15 (3H, t, J=7. 1 Hz)、2. 22 (3H, s)、4. 05-4. 3 (2H, m)、5. 38 (1H, s)、6. 8-6. 95 (3H, m)。

【0329】 次に、3, 4-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 5. 11 g と水素化リチウムアルミニウム 2. 50 g を用いて、テトラヒドロフラン 80 ml 中で参考例1と同様に反応、を行って、この反応液を減圧下で濃縮すると、2. 45 g の濃縮物が得られた。続いて、これを 50% (v/v) アセトン水 20 ml に溶解し、クロル炭酸エチル 1. 40 ml およびトリエチルアミン 2. 00 ml を用いて参考例2と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-7-メチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1. 84 g が得られた。

【0330】 1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0331】 1. 28 (3H, t, J=7. 1 Hz)、2. 23 (3H, s)、2. 9-3. 2 (1H, m)、3. 6-4. 0 (2H, m)、4. 1-4. 7 (4H,

m)、6. 7-6. 85 (2H, m)、7. 03 (1H, t, J=7. 9 Hz)。

【0332】 次に、3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 1. 84 g を加熱還流下、水素化リチウムアルミニウム 0. 800 g を用いてテトラヒドロフラン 40 ml 中で参考例3と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) に付して精製すると、標記化合物 1. 20 g が得られた。

【0333】 1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0334】 2. 31 (3H, s)、2. 73 (3H, s)、2. 9-3. 15 (2H, m)、3. 7-3. 85 (1H, m)、3. 85-4. 0 (1H, m)、4. 05-4. 15 (1H, m)、6. 7-6. 95 (3H, m)。

【0335】 参考例10

3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4, 7-ジメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン

2-アミノ-5-メチルフェノール 5. 00 g、水素化ナトリウム (5.5% 鉛油分散) 1. 80 g およびクロルマロン酸ジエチル 8. 43 g を用いて、テトラヒドロフラン 70 ml 中で参考例1と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: テトラヒドロフラン=40:1) に付して精製し、溶出液を減圧下で濃縮した。これに酢酸エチルとヘキサンの混合溶剤を加えて再結晶して、析出した沈殿を濾取りし、乾燥すると、無色固体の 3, 4-ジヒドロ-7-メチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 3. 70 g が得られた。

【0336】 1) <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル: δ ppm

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した <sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0337】 1. 16 (3H, t, J=7. 2 Hz)、2. 22 (3H, s)、4. 05-4. 25 (2H, m)、5. 39 (1H, s)、6. 78 (2H, s)、6. 85 (1H, s)。

【0338】 次に、3, 4-ジヒドロ-7-メチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル 3. 70 g と水素化リチウムアルミニウム 1. 80 g を用いて、テトラヒドロフラン 70 ml 中で参考例1と同様に反応、後処理をおこなって抽出物

を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付して精製すると、3,4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-7-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン2.26gが得られた。これを50% (v/v)アセトン水20mLに溶解し、クロル炭酸エチル1.30mLおよびトリエチルアミン1.90mLを用いて参考例2と同様に反応、後処理をおこなって抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付して精製すると、3,4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-7-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン1.97gが得られた。

【0339】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (270MHz) は以下の通りであった。

【0340】1.33 (3H, t,  $J$ =7.2Hz)、2.27 (3H, s)、3.58 (1H, dd,  $J$ =7.8および13.5Hz)、3.75-3.85 (2H, m)、4.14 (1H, dd,  $J$ =2.7および13.5Hz)、4.2-4.35 (3H, m)、6.65-6.8 (2H, m)、7.5-7.75 (1H, br)。

【0341】次に、3,4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-7-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン1.97gを加熱還流下、水素化リチウムアルミニウム0.900gを用いて、テトラヒドロフラン40mL中で参考例3と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付して精製すると、標記化合物1.40gが得られた。

【0342】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (270MHz) は以下の通りであった。

【0343】2.23 (3H, s)、2.84 (3H, s)、3.05-3.25 (2H, m)、3.7-3.95 (2H, m)、4.3-4.45 (1H, m)、6.55-6.75 (3H, m)。

【0344】参考例11

3,4-ジヒドロ-4-エチル-2-ヒドロキシメチル-6-クロロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

参考例6と同様にして得られた6-クロロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸エチル3.19gおよび水素化リチウムアルミニウム1.30gを用いて、テトラヒドロフ

ラン80mL中で参考例1と同様に反応、後処理を行って2.71gの濃縮物を得た。これをピリジン20mLに溶解し、無水酢酸5mLおよび4-ジメチルアミノピリジン0.220gを加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)に付して精製すると、2.56gの油状物が得られた。

【0345】この油状物2.56gを水素化リチウムアルミニウム1.00gのテトラヒドロフラン(70mL)溶液に滴下して、参考例3と同様に反応、後処理を行って濃縮物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=38:1)に付して精製すると、標記化合物1.10gが得られた。1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重クロロホルム中、TMSを内部基準として測定した  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (270MHz) は以下の通りであった。

【0346】1.15 (3H, t,  $J$ =7.2Hz)、3.1-3.5 (4H, m)、3.7-3.9 (2H, m)、4.15-4.25 (1H, m)、6.55 (1H, dd,  $J$ =2.5および8.1Hz)、6.60 (1H, d,  $J$ =2.5Hz)、6.71 (1H, d,  $J$ =8.1Hz)。

【0347】参考例12

3,4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-ナフト[2,3-b]-1,4-オキサジン-3-アミノ-2-ナフトール 5.00g、クロルマロン酸ジエチル6.02gおよびカリウムt-ブロキシド3.50g用いて、テトラヒドロフラン125mL中で参考例1と同様に反応を行った。反応液に酢酸エチルおよび水を加えて攪拌し、生じた結晶を濾取し、乾燥すると、無色固体の3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ナフト[2,3-b]-1,4-オキサジン-2-カルボン酸エチル7.41gが得られた。

【0348】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm

重ジメチルスルホキシド中、TMSを内部基準として測定した  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (270MHz) は以下の通りであった。

【0349】1.16 (3H, t,  $J$ =7.1Hz)、4.16 (2H, q,  $J$ =7.1Hz)、5.55 (1H, s)、7.34 (1H, s)、7.3-7.45 (2H, m)、7.53 (1H, s)、7.7-7.9 (2H, m)。

【0350】次に、3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ナフト[2,3-b]-1,4-オキサジン-2-カルボン酸エチル3.24gおよび水素化リチウムアルミニウム1.30gを用いて、テトラヒドロフラン150mL中で参考例1と同様に反応、後処理を行つ

て抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=30:1）に付して精製すると、3, 4-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン

1. 98 g が得られた。これをメタノール 30 ml に溶解し、ホルマリン（37%）0. 7 ml を加え、酢酸で pH を 3 に調整した。更に、氷冷下で攪拌しながら、この反応液にナトリウムシアノボロヒドリド 0. 600 g を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えて抽出した。酢酸エチル層を食塩水で 2 回洗浄し、減圧下で濃縮して得た抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）に付して精製すると、無色固体の標記化合物 1. 14 g が得られた。

【0351】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  p.p.m

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0352】3. 01 (3H, s)、3. 25-3. 4 (2H, m)、3. 8-4. 0 (2H, m)、4. 35-4. 5 (1H, m)、6. 89 (1H, s)、7. 15-7. 3 (2H, m)、7. 26 (1H, s)、7. 5-7. 65 (2H, m)。

【0353】参考例 13

3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン

3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフトール 10. 0 g、クロルマロン酸ジエチル 11. 9 g およびカリウム t-ブトキシド 6. 80 g 用いて、テトラヒドロフラン 200 ml 中で参考例 1 と同様に反応、後処理をおこなって抽出物を得た。これを酢酸エチルに溶解してヘキサンを加えると結晶が析出した。この結晶を濾取し、乾燥すると、無色固体の 3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3-オキソ-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-2-カルボン酸エチル 15. 6 g が得られた。

【0354】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  p.p.m

重ジメチルスルホキシド中、TMS を内部基準として測定した  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0355】1. 16 (3H, t,  $J$ =7. 1 Hz)、1. 5-1. 8 (4H, m)、2. 45-2. 75 (4H, m)、4. 14 (2H, q,  $J$ =7. 1 Hz)、5. 33 (1H, s)、6. 58 (1H, s)、6. 70 (1H, s)。

【0356】次に、3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒ

ドロ-3-オキソ-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-2-カルボン酸エチル 6. 20 g および水素化リチウムアルミニウム 2. 50 g を用いて、テトラヒドロフラン 150 ml 中で参考例 1 と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=30:1）に付して精製すると、3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2H-ナフト[2, 3-b]-1, 4-オキサジン 2. 59 g が得られた。これをメタノール 30 ml に溶解し、ホルマリン（37%）1. 0 ml を加えて、酢酸で pH 3 に調整し、ナトリウムシアノボロヒドリド 0. 890 g を加えて、参考例 12 と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1）に付して精製すると、無色固体の標記化合物 1. 76 g が得られた。

【0357】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  p.p.m

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0358】1. 65-1. 85 (4H, m)、2. 55-2. 75 (4H, m)、2. 83 (3H, s)、3. 05-3. 2 (2H, m)、3. 7-3. 9 (2H, m)、4. 25-4. 4 (1H, m)、6. 39 (1H, s)、6. 54 (1H, s)。

【0359】参考例 14

3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシメチル-6-クロロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン

2-アセチルアミノ-4-クロロフェノール、水素化ナトリウムおよびエピプロモヒドリンを用い、ポッター等の報告（ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー誌、第 9 卷、299-301 頁、1972 年。

G. W. Potter and A. M. Monro, J. Med. Chem., 9, 299-301 (1972) に準じて 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン 0. 910 g を合成した。これをメタノール 10 ml に溶解し、ホルマリン（37%）0. 41 ml を加えて、酢酸で pH を 3 に調整し、ナトリウムシアノボロヒドリド

0. 340 g を加えて、参考例 12 と同様に反応、後処理を行って抽出物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）に付して精製すると、標記化合物 0. 772 g が得られた。

【0360】1)  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  p.p.m

重クロロホルム中、TMS を内部基準として測定した  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz) は以下の通りであった。

【0361】 2. 99 (3H, s)、3. 3-3. 45 (1H, m)、3. 65-3. 85 (2H, m)、3. 97 (1H, dd, J=2. 6および10. 9Hz)、4. 36 (1H, dd, J=1. 9および10. 9Hz)、6. 5-6. 65 (1H, m)、6. 57 (1H, s)、6. 69 (1H, d, J=8. 0Hz)。

【0362】 実施例および参考例の<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトルの記載中の略号は次の通りである：  
s : シングレット、d : ダブレット、dd : ダブルダブレット、t : トリプレット、q : カルテット、m : マルチプレット、br : 幅広いピーク。

### 【0363】

#### 【実施例の効果】

##### 試験例1 血糖降下作用

体重40g以上高血糖状態を示す雄性KKマウスに各化合物1mg/kgをポリエチレングリコール400:0. 5%W/Vカルボキシメチルセルロース生理食塩水=1:1の溶剤に混合して経口投与し、飽和条件化で8時間放置した。次いで無麻酔下で尾静脈より採血し、グルコースアナライザ（GL-101（商品名）、三菱化成（株）社製）にて血糖値を測定した。

【0364】 血糖降下率は以下の式により求めた。

【0365】 血糖降下率(%)=[(溶剤投与群血糖値-化合物投与群血糖値)/溶剤投与群血糖値]×100得られた結果のうち、好適な化合物の結果を次に示す。

### 【0366】

#### 【表8】

表3

試験化合物	血糖降下率(%)
実施例1の化合物	32. 3
実施例5の化合物	21. 1
実施例6の化合物	32. 2
実施例7の化合物	25. 8
実施例8の化合物	30. 8

上記の表から明らかなように、本発明の化合物は優れた血糖降下作用を示した。

### 【0367】

【発明の効果】 本発明の化合物は高脂血症、高血糖症、肥満症、耐糖能不全状態、インスリン抵抗性及び糖尿病合併症等を改善し、更にアルドース還元酵素阻害作用を

有する。従って、例えば高脂血症、高血糖症、肥満症及び耐糖能不全等に起因する疾病、高血圧症、骨粗鬆症、悪液質、糖尿病合併症たとえば網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患、動脈硬化症等の予防薬および/または治療薬として有用である。

#### フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 413/12	2 6 5		C 07 D 413/12	2 6 5
413/14	2 1 3		413/14	2 1 3
	2 1 5			2 1 5
	2 6 5			2 6 5
417/14	2 1 3		417/14	2 1 3
	2 1 5			2 1 5
	2 6 5			2 6 5
	2 7 7			2 7 7
498/04	1 1 1		498/04	1 1 1
			513/04	3 7 1
513/04	3 7 1			3 8 3
	3 8 3		C 07 D 498/04	1 1 2 T

//(C 07 D 417/12

265:36

277:34)

(C 0 7 D 417/12  
277:34  
279:16)  
(C 0 7 D 413/12  
263:44  
265:36)  
(C 0 7 D 417/14  
213:16  
265:36  
277:34)  
(C 0 7 D 417/14  
215:04  
265:36  
277:34)  
(C 0 7 D 417/14  
265:36  
277:34  
307:36)  
(C 0 7 D 417/14  
265:36  
277:34  
333:10)  
(C 0 7 D 417/14  
213:16  
277:34  
279:16)  
(C 0 7 D 498/04  
265:30  
317:48)  
(C 0 7 D 498/04  
265:36  
307:14)  
(C 0 7 D 513/04  
279:12  
317:48)

(72) 発明者 和田 邦雄  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社内  
(72) 発明者 小口 実  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社内

(72) 発明者 吉岡 孝雄  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社内  
(72) 発明者 藤原 俊彦  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社内  
(72) 発明者 堀越 大能  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社内